

Funktionaaliset NHC-ligandit kultakatalyyysissä

Ina Borg
Pro gradu -työ
Kemian laitos
Helsingin yliopisto
2017

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta		Laitos/Institution – Department Kemian laitos
Tekijä/Författare – Author Ina Borg		
Työn nimi / Arbetets titel – Title Funktionaaliset NHC-ligandit kultakatalyyssissä		
Oppiaine / Läroämne – Subject Orgaaninen kemia		
Työn laji/Arbetets art – Level Pro gradu	Aika/Datum – Month and year 13.9.2017	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 130
Tiivistelmä/Referat – Abstract <p>Kultakomplekseja on katalyyssikemiassa perinteisesti käytetty aktivoimaan alkyyvien, alleenien ja alkeenien π-sidoksia nukleofiilistä additiota varten.</p> <p>Kultakomplekseja, joissa on halogeeniligandeja, kutsutaan yleensä esikatalyyteiksi. Näistä voidaan muodostaa aktiivinen katalyytti luomalla kultaioniin vapaa koordinoitipaikka vaihtamalla vahvasti koordinoiva halogeeni-anioni ei-koordinoivaan anioniin. Ligandeissa mahdollisesti esiintyvän funktionaalisen osan tarkoituksena on korvata vastaionien käyttö koordinoitumalla heikosti kultaan. Hypoteesin mukaan funktionaalinen ryhmä kykenisi spontaanisti irtautumaan kultaytimestä ja näin ollen luomaan vapaan koordinoitipaikan katalysoitavalle substraatille.</p> <p>Kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan alkuun organokultakompleksien toimintaa homogeenisessä katalyyssissä sekä vastaionien merkitystä katalyyttiseen aktiivisuuteen. Tämän jälkeen tarkastellaan syvemmin funktionaalisten NHC-kultakompleksien ominaisuuksia, kuten niiden funktionaalisen osan kykyä koordinoitua kultaytimeen katalyyttien aktivoimiseksi. Samalla tarkastellaan myös missä reaktioissa ja minkälaisella menestyksellä funktionalisoituja NHC-kultakomplekseja on käytetty. Muutamassa tapauksessa kultakomplekseja onnistuttiin aktivoimaan NHC-ligandien funktionaalisuuden ansiosta.</p> <p>Kokeellisessa osuudessa syntetisoitiin ksyleeni- ja pyridiinipohjaisilla linkkereillä sekä suojatulla amiinifunktionaalisuudella varustettuja NHC-ligandeja. Vastaavien kulta(I)- ja kulta(III)-kompleksien katalyyttistä aktiivisuutta tutkittiin alkynyylifuraanin toisiintumisreaktiossa, terminaalisen alkynyylin hapon ja propargyylamidin sykloisointireaktioissa sekä imiinisynteesissä. Valmistetut katalyytit osoittivat vaihtelevaa aktiivisuutta eri reaktioissa.</p>		
Avainsanat – Nyckelord – Keywords kultakatalyytit, kultakatalyyssi, funktionaaliset NHC-ligandit		
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Kumpulan kampuskirjasto, E-thesis-palvelu		
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information		

Sisällysluettelo

1 Lyhenneluettelo	1
2 Johdanto	2
3 Kulta katalyyttinä	5
3.1 Yleistä ominaisuuksista	5
3.2 Suhteellisten efektien vaikutuksista	6
3.3 Mekanismi	7
3.4 Ligandien ja vasta-anionien vaikutuksista	8
4 Yleistä NHC-ligandeista	10
5 Funktionaalisten NHC-kultakompleksien karakterisointi ja katalyyttinen testaus	12
5.1 Yleistä funktionaalisista ligandeista	12
5.2 Alkoholifunktionalisoidut kompleksit	13
5.3 Aryylifunktionalisoidut kompleksit	16
5.3.1 Binaftyylijohdannaisilla funktionalisoidut kompleksit	16
5.3.2 Dibentsotropylideenillä funktionalisoidut kompleksit	19
5.4 Asetaalifunktionalisoidut kompleksit	20
5.5 Esterifunktionalisoidut kompleksit	22
5.6 Oksatsolifunktionalisoidut kompleksit	26
5.7 Pyridatsiinifunktionalisoidut kompleksit	31
5.8 Pyridiinifunktionalisoidut kompleksit	32
5.8.1 Monofunktionalisoidut kompleksit	33
5.8.2 Bifunktionalisoidut kompleksit	36
5.8.3 Multifunktionalisoitu kompleksi	40
5.9 Sulfonaattifunktionalisoidut kompleksit	42
6 Johtopäätökset	44

7 Kokeellinen osuus	46
7.1 Tulokset ja tulosten tarkastelu	46
7.1.1 Ligandien synteesit	46
7.1.2 Metallointireaktiot	55
7.1.3 Katalyysikokeet	57
7.1.3.1 Fenolisynteesi	57
7.1.3.2 Laktonisointireaktio	60
7.1.3.3 Imiinisynteesi	61
7.1.3.4 Oksatsolisynteesi	63
7.2 Johtopäätökset	64
7.3 Menetelmät	66
7.3.1 Yleiset menetelmät	66
7.3.2 Kokeelliset menetelmät	67
 8 Viitteet	 76
 9 Liitteet	 83

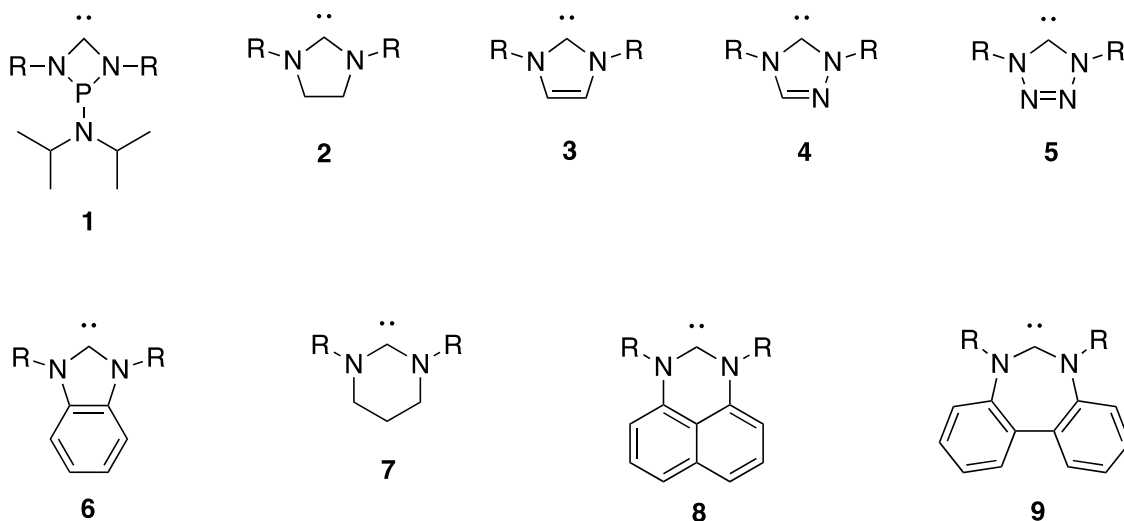
1 Lyhenneluettelo

Ac	asetyyli
Ar	aryyli
Bn	bentsyyli
Boc	<i>tert</i> -butyylioksikarbonyyli
Bs	4-bromibentseenisulfonyyli
DCE	1,2-dikloorietaani
DCM	dikloorimetaani
Dipp	2,6-di-isopropyylifenyyli
DIPEA	di-isopropyylietyyliamiini
DMSO	dimetyylisulfoksidi
ee	enantioselektiivisyys
EDA	etyylidiatsoasetaatti
Et	etyyli
ESI-MS	elektronisuihkuionisaatio massa spektrometria, <i>engl.</i> electrospray ionization mass spectrometry
IPr	1,3-bis(2,6-di-isopropyylifenyyli)-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -imidatsoli-2-ylideeni
L-Au-X	tyypillinen kultakompleksi, jossa L on ligandi ja X halidi
Me	metyyli
Mes	mesityleeni, 1,3,5-trimetyylibentseeni
Ms	metaanisulfonyyli
NBS	<i>N</i> -bromisukkinimidi
NHC	<i>N</i> -heterosyklinen karbeeni
NMR	ydinmagneettinen resonanssi, <i>engl.</i> nuclear magnetic resonance
Ns	4-nitrobentseenisulfonyyli
Nu	nukleofiili
Ph	fenyyli
phth	ftalimidi
rt	huoneenlämpö
Selectfluor	1-kloorimetyyli-4-fluori-1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani - bis(tetrafluoroboraatti)
Tf	trifluorometaanisulfonyyli
TFA	trifluorietikkahappo
THF	tetrahydrofuraani
tht	tetrahydrotiofeeni
TLC	ohutkerroskromatografia, <i>engl.</i> thin layer chromatography
TOF	<i>engl.</i> turnover frequency
TON	<i>engl.</i> turnover number
Trop	dibentsotropylydeeni, 5 <i>H</i> -dibentso[<i>a,d</i>]syklohepteeni-5-yyli
Ts	4-tolueenisulfonyyli
UV	ultravioletti valo
Å	ångström

2 Johdanto

N-heterosykliset karbeenit (NHC) ovat diaminokarbeeneja, jotka muodostavat Fischer-tyyppisiä komplekseja siirtymämetallien kanssa.¹ Sekä Öfele että Wanzlick työryhmineen raportoivat kahdesta eri NHC-metallikompleksista ensimmäistä kertaa vuonna 1968. Kesti kuitenkin reilu 20 vuotta ennen kuin Arduengo *et al.* syntetisoivat ja eristivät ensimmäisen stabiilin NHC:n, 1,3-bis(adamantyyli)imidatsoli-2-ylideenin, vuonna 1991. Tämän saavutuksen vuoksi NHC:a kutsutaan myös Arduengo-karbeeneiksi.¹

Esimerkkejä valmistetuista NHC-rungoista ovat nelirenkaiset 2-amiiniatsafosfetiiniylideenit **1**, viisirenkaiset imidatsolidiini- **2**, imidatsoli- **3**, triatsoli- **4**, tetratsoli- **5** ja bentsimidatsoliylideenit **6**, kuusirenkaiset heksahydropyrimidiini- **7** ja dihydroperimidiiniylideenit **8** sekä seitsenrenkaiset dihydrodibentsodiatsepiiniylideenit **9** (Kuva 1). Näistä imidatsoli- ja imidatsolidiiniylideenit ovat yleisimmin käytetyt rungot NHC-metallikompleksien valmistuksessa.¹



Kuva 1. Eri tyyppisiä NHC:a.¹

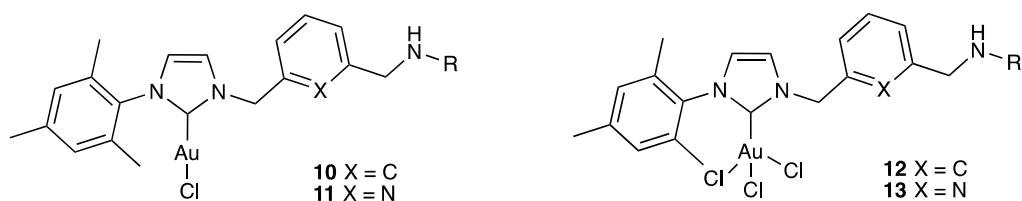
Kullan ollessa jaloin kaikista metalleista, sitä pidettiin kauan kemiallisesti liian inerttinä. Tämän vuoksi se ei myöskään herättänyt suurta kiinnostusta kemisteissä.² Vasta 1980-luvun puolivälin jälkeen Ito ja Hayashi³ raportoivat organokulta(I)-kompleksin käytöstä homogeenisessä katalyysissä ja reilu vuosikymmen siitä Teles⁴ ja Tanaka⁵ raportoivat ensimmäistä kertaa kullan aktivoivan alkyynien kolmoissidoksia nukleofiilistä hyökkäystä vastaan. Tänä päivänä kulta(I)-kompleksit

lukeutuvat tehokkaimmiksi katalyyteiksi alkyynien elektrofiilisessä aktivoinnissa homogeenisissä olosuhteissa.⁶ Esimerkkejä kultakomplekseilla katalysoiduista reaktioista ovat enyynien sykloisomeraatio-,⁷ alleenien sykloisointi-,⁸ alkeenien oksidorylaatio-,⁹ hydroarylaatio-,¹⁰ hydroaminaatio-¹¹ ja glykosilaatioreaktiot.¹²

Kultakompleksit, joissa on halogeeniligandeja ovat yleensä niin sanottuja esikatalyyttejä. Näistä voidaan muodostaa aktiivinen katalyytti luomalla kultaioniin vapaa koordinoitipaikka vaihtamalla koordinoiva halogeeni-anioni ei-koordinoivaan anioniin.¹³ NHC-ligandien funktionaalisen osan tarkoituksena on korvata vastaionien käyttö koordinoitumalla heikosti kultaan, jolloin se kykenisi spontaanisti irtautumaan kultaytimeistä ja näin ollen luomaan vapaan koordinoitipaikan katalysoitavalle substraatille.¹⁴

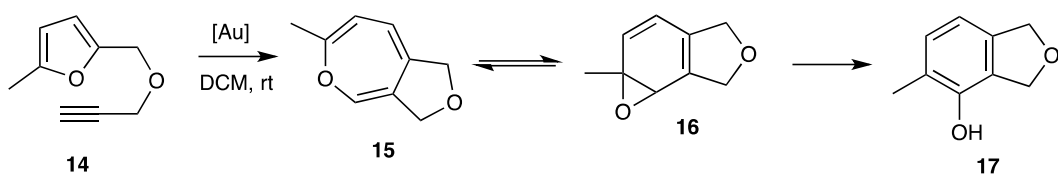
Tämän pro gradu -tutkielman kirjallisuusosiossa tarkastellaan alkuun kulta- ja NHC-ligandien yleisiä ominaisuuksia, organokultakompleksien toimintaa katalyytteinä homogeenisessä katalyysissä sekä vastaionien merkitystä niiden katalyyttiseen aktiivisuuteen. Sitten syvennytään funktionalisoituihin NHC-kultakomplekseihin, joiden funktionaalisuuden koordinoitumista kultaytimeen ja mahdollisuutta korvata perinteisten vastaionien käyttöä tarkastellaan. Samalla tarkastellaan missä reaktioissa ja minkälaisella menestyksellä funktionalisoituja NHC-kultakomplekseja on käytetty.

Tämän työn kokeellisessa osiossa jatkettiin liganditutkimusta aiemmin toimivaksi osoittautuneen hypoteesin mukaisesti. Hypoteesissa NHC-ligandin pyridiinityppi kykenee aktivoimaan sen vastaavan kultakompleksin koordinoitumalla kultaan.¹⁵ Tässä työssä tarkoituksena oli syntetisoida ksyleeni- tai pyridiinipohjaisilla linkkereillä sekä suojatulla amiinifunktionaalisuudella varustettuja NHC-ligandeja. NHC-ligandin toiseksi *N*-substituentiksi valittiin 1,3,5-trimetyylibentseeni (Mes). Funktionalisen osan vapaat amiinit pyrittiin suojaamaan muutamalla eri suojaryhmällä, jotta saataisiin variaatiota ligandien käsivarsiin ja siten verrattua eri funktionaalisuuksien tuomia vaihteluita vastaavien kulta(I)- ja kulta(III)-katalyyttien (**10-13**) aktiivisuuteen eri tyyppisissä reaktioissa (Kuva 2).



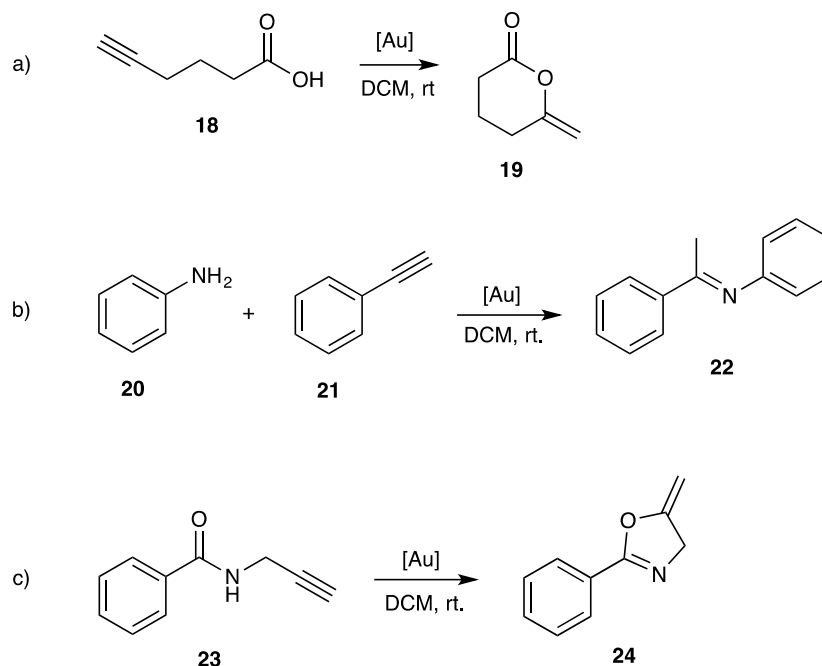
Kuva 2. Syntetisoitavat NHC-kultakompleksit.

Katalyysitutkimuksiin valittiin neljä erilaista reaktiota, joista kaikki olivat esiintyneet useaan otteeseen aikaisemmissa kultakatalyysiin liittyvissä julkaisuissa. Ensimmäiseksi katalyysireaktioksi valittiin fenolisynteesi, eli alkynyylifuraanin **14** toisiintuminen 5-metyyli-1,3-dihydro-2-bentsofuran-4-oliksi **17** (Kaavio 1). Kyseisen reaktion ehdotettu mekanismi on monivaiheinen,¹⁶ mikä vaikeuttaa katalyyttien toiminnan ymmärtämistä reaktion aikana ilman kinetiikkatutkimuksia. Tämän vuoksi valmistettujen katalyyttien aktiivisuutta haluttiin tutkia myös muissa katalyysireaktioissa.



Kaavio 1. Alkynyylifuraanin **14** toisiintuminen di-isobentsofuran-4-oliksi **17**.

Toiseksi katalyysireaktioksi valittiin 5-heksyynihapon **18** laktonisointireaktio (Kaavio 2a), jonka oletettu mekanismi on yksinkertaisempi kuin fenolisynteesissä. Tässä 5-heksyynihapon **18** happi tekee intramolekulaarisen nukleofiilisen hyökkäyksen sen aktivoituun kolmoissidokseen, jolloin muodostuu 6-metyleenitetrahydro-2*H*-pyran-2-oni **19**. Kolmanneksi reaktioksi valittiin aniliinin **20** ja fenyyliasetyleenin **21** välinen imiinisynteesi (Kaavio 2b), jossa aniliini tekee intermolekulaarisen hyökkäyksen fenyyliasetyleenin π -sidokseen muodostaen *N*,1-difenyylietaani-1-imiinin **22**. Viimeiseksi katalyysireaktioksi valittiin *N*-(prop-2-yn-1-yyli)bentsamidin **23** syklisointireaktio (Kaavio 2c). Tässä reaktiossa happi toimii intramolekulaarisena nukleofiilinä hyökäten kullan aktivoimaan elektrofiiliseen kolmoissidokseen. Tuotteena saadaan 2-fenyyli-5-metyleni-4,5-dihydro-oksatsolia **24**.



Kaavio 2. a) 5-heksyynihapon **18** laktonisointireaktio, b) aniliinin **20** ja fenyyliaasetyleenin **21** välinen imiinisynteesi ja c) propargyyliamidin **23** syklisointireaktio oksatsoliksi **24**.

3 Kulta katalyyttinä

3.1 Yleisistä ominaisuuksista

Kultakatalyyysi voidaan jakaa kahteen eri ryhmään, homogeeniseen^{17,18} ja heterogeeniseen^{17,19,20} katalyyysiin. Homogeenisessa katalyyysissä katalyytit ovat yleensä muotoa $L-Au-X_{(3)}$,¹³ joissa L on ligandi, useimmiten joko NHC-,²¹ fosfiini- tai fosfiittiligandi,¹³ ja X halidi vastaioni. Kulta esiintyy kolmella stabiililla hapetusasteella, 0, +1 ja +3, joista hapetusasteet +1 ja +3 ovat olennaisia homogeenisen kultakatalyyysin osalta. Kulta(I):n elektronikonfiguraatio on $5d^{10}$, ja se omaksuu lineaarisen dikoordinaatiogeometrian, kun taas kulta(III):n elektronikonfiguraatio on $5d^8$, ja omaksuu tasoneliömäisen koordinaatiogeometrian. Kulta(I)-kompleksit ovat lievästi valoherkkiä. Voimakkaasti pelkistävät substraattit tai tuotteet voivat puolestaan pelkistää kompleksien kulta(III):n takaisin kulta(I):ksi.²²

Jotta kulta(I)- ja kulta(III)-kompleksit olisivat katalyyttisesti aktiivisia, kompleksin täytyy olla kationinen ja sillä pitää olla vapaa koordinaatiopaikka katalysoitavaa substraattia varten. Kloridi-ionit ovat luonteeltaan voimakkaasti koordinoivia vastaioneita, minkä vuoksi ne on vaihdettava heikosti koordinoivaan tai ei-koordinoivaan vastaioniin.¹³ Ioninvaihto on perinteisesti toteutettu hopeasuoloja

käyttämällä.¹⁵ Hopeasuolojen käytöllä saattaa kuitenkin olla haittavaikutuksia kultakatalyysiin, kuten reaktioiden hidastumista ja sivutuotteiden muodostumista.²³ Toisaalta, on myös raportoitu tapauksista, joissa hopean läsnäolo on edistänyt reaktion kulkua tai, joissa reaktio ei ole edennyt lainkaan ilman hopean läsnäoloa.²⁴

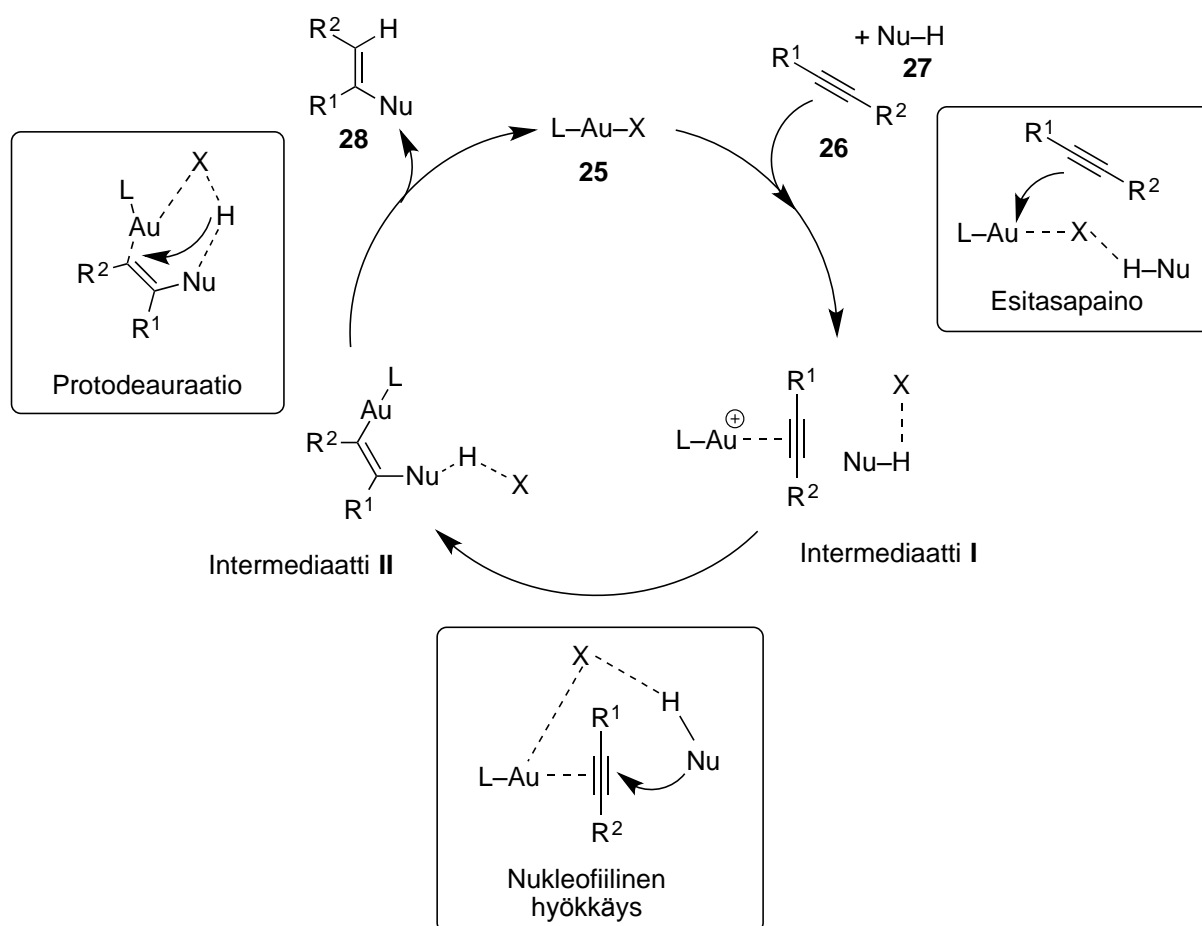
3.2 Suhteellisten efektien vaikutuksista

Suhteellisuusteorian mukaan liikkuvan kappaleen massa kasvaa kohti ääretöntä, sen nopeuden lähentyessä valonnopeutta c . Atomin ydintä kiertävän elektronin Bohrin säde on kääntäen verrannollinen elektronin massaan nähden, joten massan kasvaessa säde lyhenee. Tämä $1s$ -orbitaalin suhteellinen supistuminen pätee myös kaikille muille s - ja p -orbitaaleille. Näin ollen elektronit sijaitsevat lähempänä atomin ydintä ja niillä on korkeammat ionisaatioenergiat. Käytännössä orbitaalien supistuminen on merkittävä vain alkuaineille, joiden $4f$ - ja $5d$ -orbitaalit ovat täyttyneet. Suhteellisten efektien seurauksena s - ja p -orbitaalien elektronit varjostavat d - ja f -orbitaalien elektroneja, mikä heikentää ytimen kykyä vetää näitä elektroneja puoleensa.²⁵

Suhteellisten efektien ansiosta kullaan $6s$ -orbitaalit ovat supistuneet huomattavasti enemmän kuin muiden siirtymämetallien $6s$ -orbitaalit. Tämä johtaa kullaan $5d$ -orbitaalin laajentumiseen, minkä seurauksena sen elektronien välinen repulsio vähenee.²⁶ $6s$ -Orbitaalien supistumisen ansiosta myös kullaan ja ligandin välinen sidos on vahva. Suhteellisten efektien seurauksena kulta on vähemmän nukleofiilinen, eikä sillä ole taipumusta hapettavaan lisäykseen tai pelkistävään eliminaatioon. Suhteellisten efektien myötä kullalla on siirtymämetalleista korkein elektronegatiivisuus ja se on huomattavasti vahvempi Lewisin happo kuin muut 11. ryhmän metallit.²⁵

3.3 Mekanismi

Suurin osa L-Au-X-kompleksien **25** katalysoimista reaktioista voidaan luokitella nukleofiilisiin additioreaktioihin tyydyttymättömiin hiili-hiili-sidoksiin, kuten alkyyneihin²⁶, alkeeneihin²⁷ ja alleeneihin.^{26,28} Melkein kaikkien ehdotettujen mekanismien mukaan katalyytti **25** toimii Lewisin happona koordinoitumalla tyydyttymättömien hiilivetyjen **26** π -sidoksiin esitasapainovaiheessa, jolloin muodostuu intermediaatti **I** (Kaavio 3). Kullan koordinoituminen aktivoi tyydyttymättömän hiili-hiili-sidoksen tekemällä sen elektroniköyhemmäksi, jolloin nukleofiili **27** voi hyökätä tähän sidokseen muodostaen vinylylikultakompleksin, intermediaatin **II**. Kulta-hiili-sidos katkeaa yleensä protonilla, jota kutsutaan protodeauraatiovaiheeksi. Tämän seurauksena muodostuvat haluttu tuote **28** sekä vapaa katalyytti **25**.²⁹



Kaavio 3. Ehdotettu mekanismi kultakatalysoidulle alkyynien additioreaktioille.²⁹

3.4 Ligandien ja vasta-anionien vaikutuksista

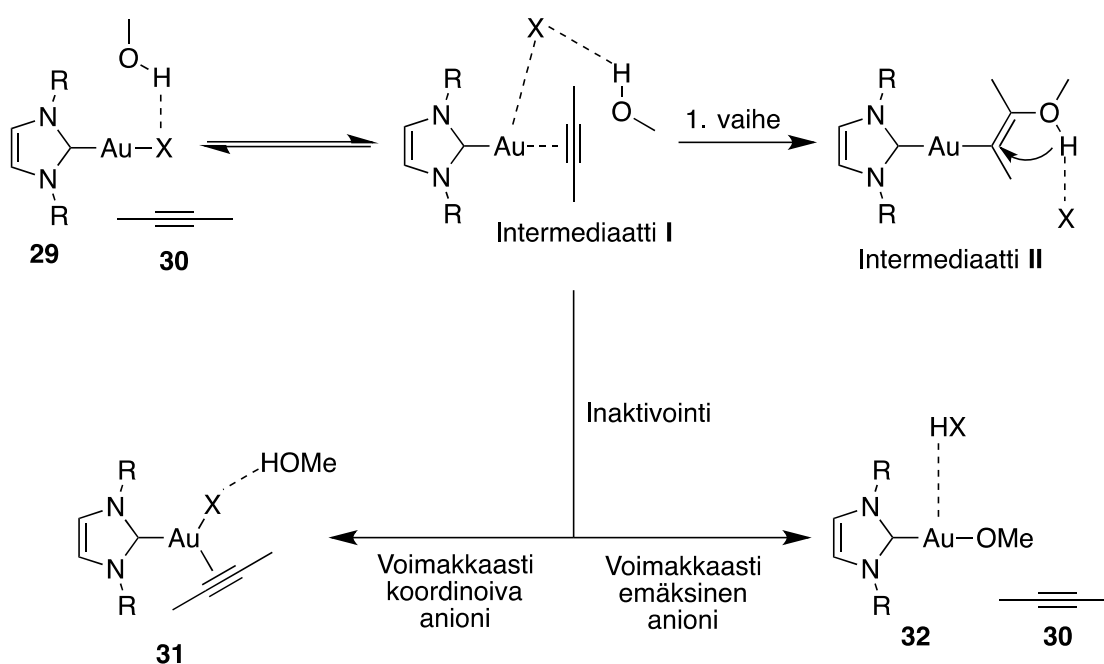
Aikaisempien tutkimusten mukaan ligandin elektroninen rakenne, kuten sen kyky luovuttaa elektroneja, vaikuttaa sekä metallin happamaan luonteeseen katalyysissä, että mahdollisten intermediaattien stabiilisuuteen.^{26,30} Myös kultakompleksin vasta-anionilla on todettu olevan merkittävä vaikutus katalyyttiseen aktiivisuuteen,^{29,31} regioselektiivisyyteen^{32–34} ja stereoselektiivisyyteen.^{35,36} Myös katalyytin³⁷ sekä intermediaattien³⁸ rakenteet on todettu määräytyvän vasta-anionin luonteen perusteella. Kirjallisuudessa on esitetty kaksi tärkeää tekijää, joiden yhteisvaikutukset tulisi huomioida L-Au-X-kompleksien aktiivisuuden määrittämisessä.²⁹ Ensimmäinen tekijä on protodeauraatiovaiheen kulta-hiili-sidoksen katkeaminen, johon vaikuttavat ligandin ominaisuudet.³⁹ Toinen tekijä on anionin kyky toimia protonisiirtäjänä, mikä määrättyy anionin emäs-happo luonteesta⁴⁰ sekä sen kyvystä muodostaa vetysidoksia.⁴¹

Kultakatalysoiduissa intermolekulaarisissa nukleofiilisisä additioreaktioissa, esimerkiksi alkyynien alkoksylaatioreaktioissa, nukleofiilisen hyökkäyksen on todettu olevan reaktion nopeuden määräävä vaihe.^{39,42} Näissä tapauksissa katalyyttistä aktiivisuutta edistävän anionin koordinoitokyky kultaan tulisi olla suhteellisen hyvä ja sen tulisi myös olla riittävän emäksinen protonin vastaanottamiseksi, esimerkiksi bis(trifluorometaanisulfonyyli)imidi- (NTf_2^-), trifluorometaanisulfonaatti- (OTf^-), 4-tolueenisulfonaatti- (OTs^-) ja metyyliisulfonaatti- (OMs^-) anionit täyttävät edellä mainitut kriteerit.⁴³ Anionien vaikutuksia kultakatalyysiin voidaan havainnollistaa 2-butyynin ja metanolin väliselle reaktiolle esitetyn mekanismin⁴⁴ avulla (Kaavio 4). Sopivan anionin on ehdotettu ohjaavan metanolimolekyylin sopivaan asemaan, mahdollistaen sen antiperiplanaarisen addition alkyyniin. Vasta-anionin on myös ehdotettu parantavan metanolin nukleofiilisyyttä muodostamalla vetysidoksen sen hydroksyyli-ryhmän vedyn kanssa (Kaavio 4, intermediaatti **I**).⁴⁴ Nukleofiilisen hyökkäyksen ollessa reaktion nopeuden määräävä vaihe, elektroniköyhät ligandit on havaittu edesauttavan vinylikultakompleksin muodostumista ja näin ollen nopeuttavan nukleofiilistä hyökkäystä.³⁹

Sopimattomien vasta-anionien käyttö voi johtaa kultakatalyytin myrkyttymiseen. Voimakkaasti koordinoivat anionit, esimerkiksi nitraatti- (NO_3^-) ja asetaattianioni (OAc^-), voivat siirtää esitasapainoa voimakkaasti vasemmalle, muodostaen katalyyttisesti inaktiivisen trikoordinoidun kompleksin **31**. Vahvasti emäksinen anioni, esimerkiksi trifluoroasetaatti (TFA^-), puolestaan voi deprotonoida metanolin hydroksyyli-ryhmän muodostaen vastaavaa happoa HX ja vapaata metoksidi (MeO^-) -anionia. MeO^- koordinoituu voimakkaasti kultakompleksiin, jolloin muodostuu

katalyyttisesti inaktiivinen kompleksi **32**.^{34,35} Heikosti koordinoivat ja vähemmän emäksiset anionit, esimerkiksi tetrakis[3,5-bis(trifluorometyyli)fenyyli]boraatti ($\text{BAr}_4^{\text{F}^-}$), tetrafluoroboraatti (BF_4^-) ja perklooraatti (ClO_4^-) ovat puolestaan kykenemättömiä edesauttamaan metanolin nukleofiilistä hyökkäystä, jolloin katalyyttisen kompleksin aktiivisuus jää heikoksi.

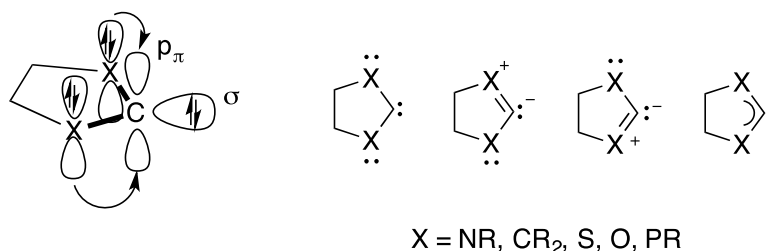
Ei-koordinoivat ja heikosti emäksiset anionit (kuten BF_4^-) saattavat kuitenkin toimia parhaiten alkyynien additioreaktioissa, joissa protodeauraatio on reaktion nopeutta määräävä vaihe, esimerkiksi *N*-propargyylamidien sykloisomeraatioreaktioissa. Tämän tyyppisissä reaktioissa katalyyttisen systeemin aktiivisuus hiipuu asteittain vasta-anionin emäksisyyden ja vetysidosten vastaanottokyvyn kasvatessa.²⁹ Elektronisesti köyhempien ligandien, kuten fosfiiniligandien, on havaittu hidastavan protodeauraatiota, kun yleisesti ottaen elektronisesti rikkaampien NHC-ligandien on puolestaan havaittu nopeuttavan tätä vaihetta.^{39,45} Myös steerisesti estyneempien ligandien on havaittu hidastavan protodeauraatiovaihetta.³⁹



Kaavio 4. Ehdotettu mekanismi aktivoivien ja inhiboivien vasta-anionien vaikutuksista kultakatalysoidulle 2-butyynin ja metanolin väliselle reaktiolle.⁴³

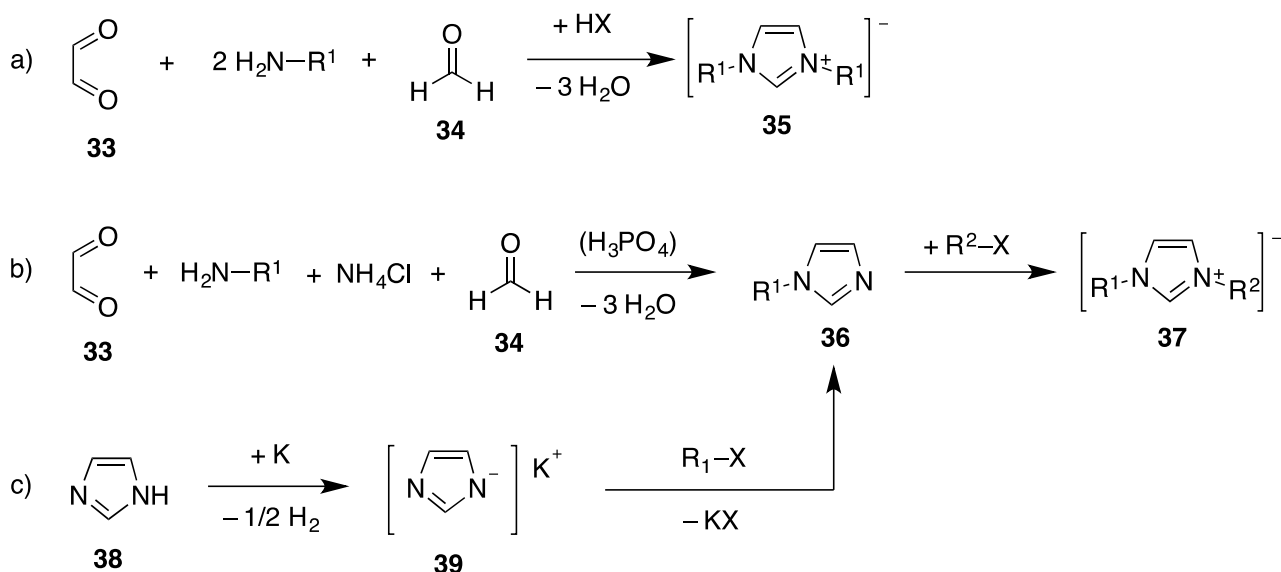
4 Yleistä NHC-ligandeista

NHC-ligandit toimivat kahden elektronin luovuttajina ja muodostavat vahvoja σ -sidoksia.¹³ Rakenne- ja termokemiallisten tutkimusten perusteella ne ovat yleisesti ottaen parempia donoreita kuin parhaat fosfaanidonoriligandit.⁴⁶ NHC-ligandit ovat myös suhteellisen stabiileja ilmalle, kosteudelle ja lämmölle.^{47,48} NHC:t luokitellaan singlettikarbeeneihin, joilla on kaksi π -donoria karbeenihiilen molemmiin puolin. Tämän tyyppiset karbeenit ovat vahvasti taipuneet karbeenihiilen kohdalta. Typpiatomien π -elektroniparien ja karbeenihiilen p_π -orbitaalin välinen vuorovaikutus ei vaikuta karbeenihiilen σ -orbitaalin suhteelliseen energiaan, mutta sen sijaan nostaa sen p_π -orbitaalin suhteellista energiaa. Tämän seurauksena σ - ja p_π -orbitaalien energiaero kasvaa, jolloin singletti-perustila stabiloituu entisestään. Typpiatomien π -elektronien ja karbeenihiilen p_π -orbitaalin välinen vuorovaikutus johtaa sellaisen π -systeemin muodostumiseen, jossa typpien ja hiilen väliset sidokset omaksuvat osittain moninkertaisen sidoksen luonteen (Kuva 3).⁴⁹



Kuva 3. NHC-karbeenin elektroninen rakenne.⁴⁹

Helpoiten stabiileja NHC:a saadaan johdettua imidatsolisuoloista, joita voidaan valmistaa monella eri tavalla. Symmetrisiä imidatsolijohdannaisia **35** voidaan valmistaa käyttäen glyoksaalia **33**, kaksi ekvivalenttia primääristä amiinia ($\text{H}_2\text{N}-\text{R}^1$) ja formaldehydiä **34** lähtöaineina (Kaavio 5a). Epäsymmetrisiä *N*-substituoituja imidatsolijohdannaisia voidaan puolestaan valmistaa reagoittamalla glyoksaalia **33**, ammoniumkloridia (NH_4Cl), formaldehydiä **34** ja vain yhden ekvivalentin verran primääristä amiinia ($\text{H}_2\text{N}-\text{R}^1$), jolloin tuotteena saadaan mono *N*-substituoitua imidatsolia **36**. Se voidaan *N*-alkyloida antamalla sen reagoida alkyylihalidinin (R^2-X) kanssa, jolloin muodostuu epäsymmetristä *N,N'*-substituoitua imidatsolisuoloa **37** (Kaavio 5b). Toinen synteesireitti epäsymmetristen imidatsolisuolojen valmistamiseen on tuottamalla imidatsolianioni **39**, joka *N*-alkyloidaan vaiheittain (Kaavio 5c).^{1,50}



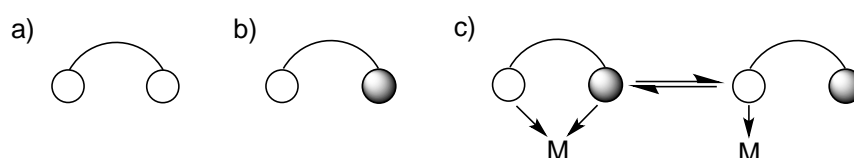
Kaavio 5. Eri menetelmiä a) symmetristen, ja b) ja c) epäsymmetristen imidatsolisuolojen valmistamiseen.⁵⁰

NHC-kulta(I)-komplekseja voidaan valmistaa esimerkiksi deprotonoimalla imidatsolisuola emäksisissä olosuhteissa karbeeniksi ja kompleksoimalla tämä vastaavaksi metallikompleksiksi.¹ Toinen yleisesti käytetty tapa on Linin työryhmän kehittämä hopeaoksidimenetelmä,⁵¹ jossa imidatsolisuola reagoi hopeaoksidin kanssa muodostaen vastaavan NHC-hopeakompleksin. Sitä puolestaan käytetään karbeenin siirtäjänä kultayhdisteen (Me_2SAuCl) läsnä ollessa, jolloin tuotteena saadaan vastaavaa NHC-kultakompleksia. Yleisesti käytetty menetelmä vastaavien kulta(III)-kompleksien valmistukseen on hapettamalla kulta(I)-kompleksit jodibentseenidikloridilla (PhICl_2).⁵²

5 Funktionaalisten NHC-kultakompleksien karakterisointi ja katalyyttinen testaus

5.1 Yleisistä funktionaalisista ligandeista

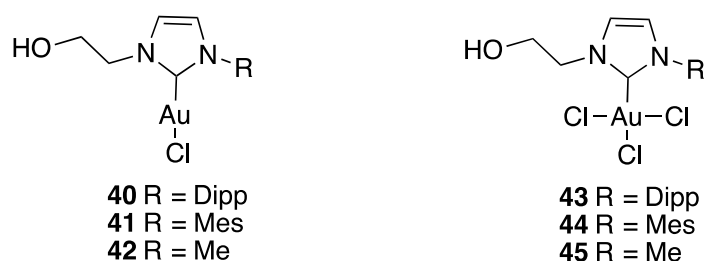
Funktionaaliset ligandit sisältävät kaksi tai enemmän sellaista funktionaalisuutta, jotka mahdollisesti kykenevät koordinoitumaan metalliin. Kaksi samanlaista funktionaalisuutta sisältävää ligandia kutsutaan homofunktionalisoiduksi (Kuva 4a). Kahta erityyppistä funktionaalisuutta, esimerkiksi kovan ja pehmeän donorifunktionaalisuuden sisältäviä ligandeja kutsutaan hybridiligandeiksi (Kuva 4b). Hemilabiileiksi ligandeiksi kutsutaan ligandeja, joiden toinen funktionaalisuus pysyy lujasti koordinoituneena metalliin, kun taas toisen funktionaalisuuden koordinoitukyky on heikompi, mahdollistaen sen reversiibelin irtautumisen metallista.⁵³ Irtautumisen myötä katalysoitavalle substraatille avautuu vapaa koordinaatiopaikka (Kuva 4c).¹⁴ Näin ollen voidaan ajatella ligandien labiilin funktionaalisuuden vastaavan metallikompleksien aktivoimiseksi yleisesti käytettyjä heikosti- tai ei-koordinoivia vastaioneja.¹⁵ Hemilabiileissa NHC-ligandeissa karbeeniosa on vahvasti sitoutuneena metalliin, kun heikosti koordinoivana funktionaalisuutena puolestaan toimii yleensä typpi-, happi- tai rikkidonori-ryhmä.¹⁴ NHC:n funktionaalisuus voi myös helpottaa katalyyysiä toimimalla esimerkiksi emäksenä tai akseptorina vetysidoksille.⁵⁴ Katalyyttisten sovellusten lisäksi funktionalisoituja NHC-kultakomplekseja on tutkittu esimerkiksi bioaktiivisina^{55,56} tai luminesoivina^{57,58} komponentteina.



Kuva 4. a) Homofunktionalisoitu ligandi, b) hybridi ligandi ja c) hemilabiili ligandi, jossa valkoinen pallo kuvastaa vahvasti koordinoituvaa funktionaalisuutta ja harmaa pallo hemilabiilia funktionaalisuutta, joka kykenee spontaanisti irtautumaan ja koordinoitumaan metalliatomiin.⁵³

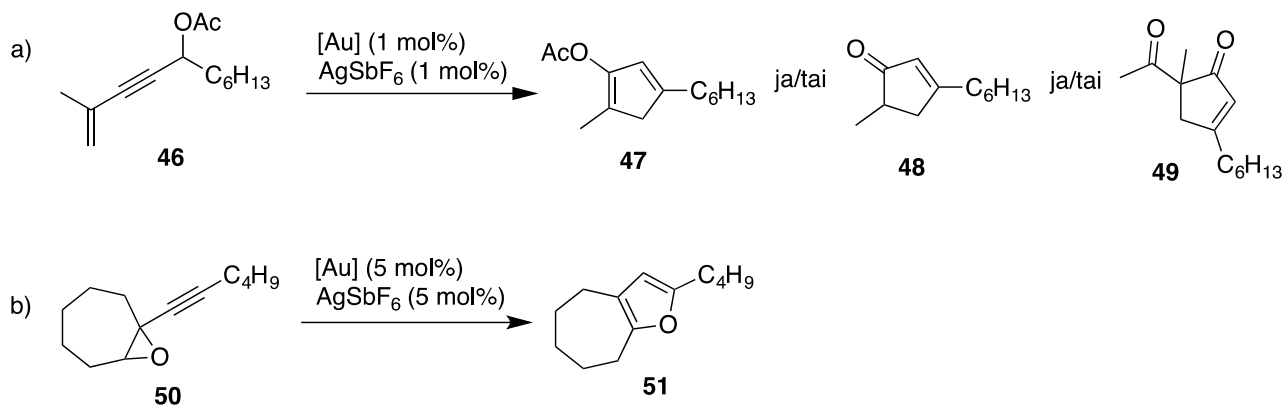
5.2 Alkoholifunktionalisoidut kompleksit

Jacques *et al.* syntetisoivat sarjan alkoholifunktionalisoituja NHC kulta(I)- (**40-42**) ja kulta(III)-komplekseja (**43-45**) (Kuva 5). Näissä komplekseissa imidatsolin funktionaalisena *N*-substituenttina toimi etyylialkoholi. Toisena *N*-substituenttina toimi joko 2,6-di-isopropyylifenyyli (Dipp, **40** ja **43**), Mes (**41** ja **44**) tai metyyli (Me, **42** ja **45**). Kaikki kompleksit osoittautuivat stabiileiksi valolle, ilmalle ja kosteudelle. Kulta(III)-kompleksit **43-45** eivät osoittaneet merkkejä pelkistymisestä takaisin kulta(I):ksi edes kiehuvaissa metanolissa.⁵⁹



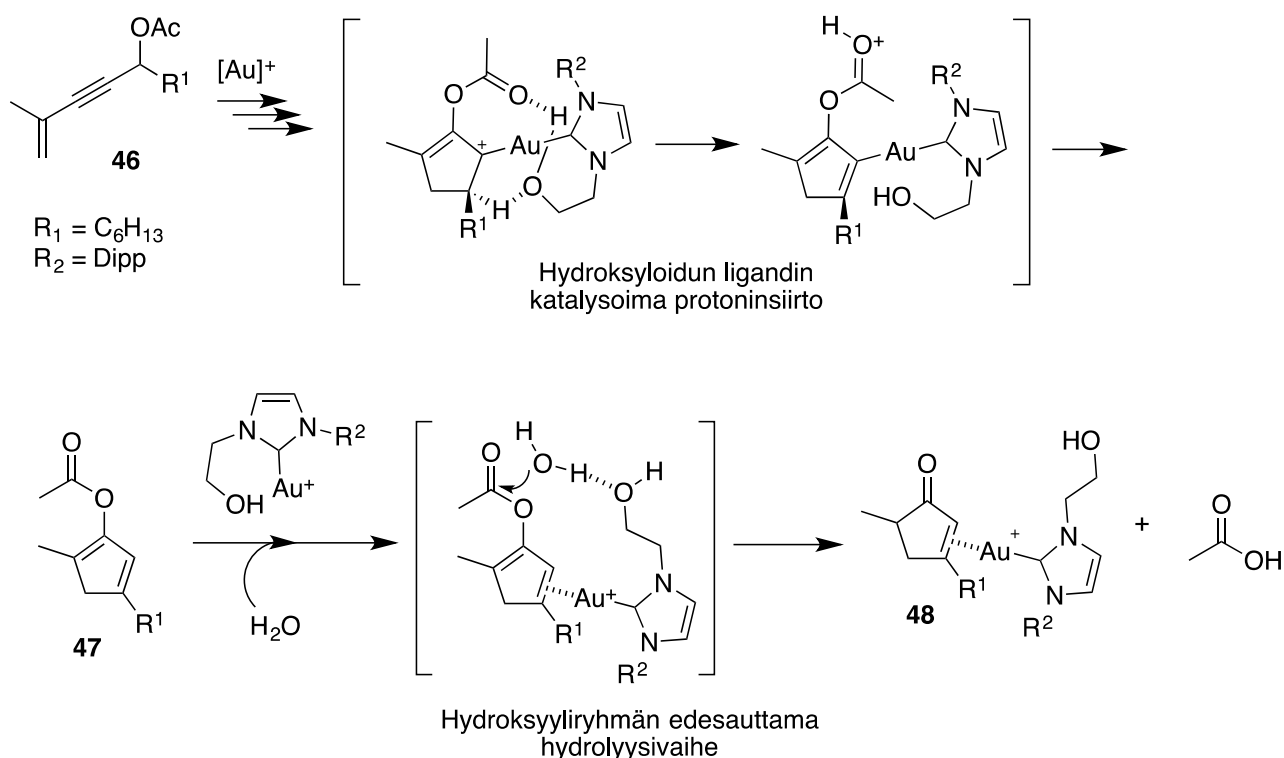
Kuva 5. Alkoholifunktionalisoidut NHC-kultakompleksit.⁵⁹

Kompleksien **40-45** katalyyttistä aktiivisuutta tutkittiin enynyylisetaatin **46** yhtäaikaisessa 3,3-toisiintumis- ja Nazarov-reaktiossa (Kaavio 6a) 1 mol%:lla ja alkynylioksiraanin **50** toisiintumisreaktiossa (Kaavio 6b) 5 mol%:lla. Ilman hopeasuolojen läsnäoloa katalyyssikokeet suoritettiin 45 °C:ssa. Hopeasuolojen läsnä ollessa reaktiot suoritettiin 25 °C:ssa.⁵⁹



Kaavio 6. Alkoholifunktionalisoiduilla NHC-kultakomplekseilla katalysoitu a) enynyylisetaatin **46** yhtäaikainen 3,3-toisiintumis-/Nazarov-reaktio ja b) alkynylioksiraanin **50** toisiintumisreaktio.⁵⁹

Kulta(I)-kompleksit **40-42** eivät osoittautuneet aktiivisiksi 3,3-toisiintumis-/Nazarov-reaktiossa ilman hopeasuolaa. Reaktioihin lisättiin hopea(I)heksafluoroantimonia (AgSbF_6), minkä jälkeen kaikki kolme kompleksia olivat lähes yhtä aktiivisia tuottaen 3-heksyyli-5-metyylisyklopenten-2-onia **48** 75–78 % saannoilla. Näissä tapauksissa reaktioajat olivat 0,5 h. Alkoholifunktionalisoidut NHC-ligandit näyttivät helpottavan intermediaatin **47** viimeistä hydrolyysivaihetta kaaviossa 7 esitetyn mekanismin mukaisesti. Ei-funktionalisoidulla NHC-kultakatalyytillä, 1,3-bis(2,6-diisopropyyli-fenyyli)-1,3-dihydro-2*H*-imidatsoli-2-ylideeni-kultakompleksilla $[(\text{IPr})\text{AuCl}]$, ja AgSbF_6 :lla muodostui vain intermediaattia **47**, vahvistaen alkoholifunktionaalisuuden osallisuuden tuotteen **48** muodostumisessa. Suoritettaessa reaktio 9:1 metanoli:dikloorimetaani ($\text{MeOH}:\text{DCM}$) -seoksessa tuotteina saatiin **47**:ä ja **48**:a saman verran. Kyseisen havainnon perusteella MeOH :n läsnäolo näytti kilpailevan NHC:n hydroksyylikäsivarren kanssa, vaikuttaen hydrolyysivaiheen kinetiikkaan hidastavasti. Veden ollessa MeOH :a parempi nukleofiili, tuotetta **48** muodostui peräti 79 % saannolla, kun reaktio suoritettiin kompleksilla **40** veden läsnä ollessa. Näin ollen alkoholin korkean paikallisen konsentraation todettiin edesauttavan tuotteen **47** hydrolyysiä tuotteeksi **48**. NHC-ligandien hydroksyyli-ryhmä saattoi myös edesauttaa ratkaisevaa protoninsiirtovaihetta (Kaavio 7).⁵⁹



Kaavio 7. Hydrolyysivaiheelle ehdotettu mekanismi.⁵⁹

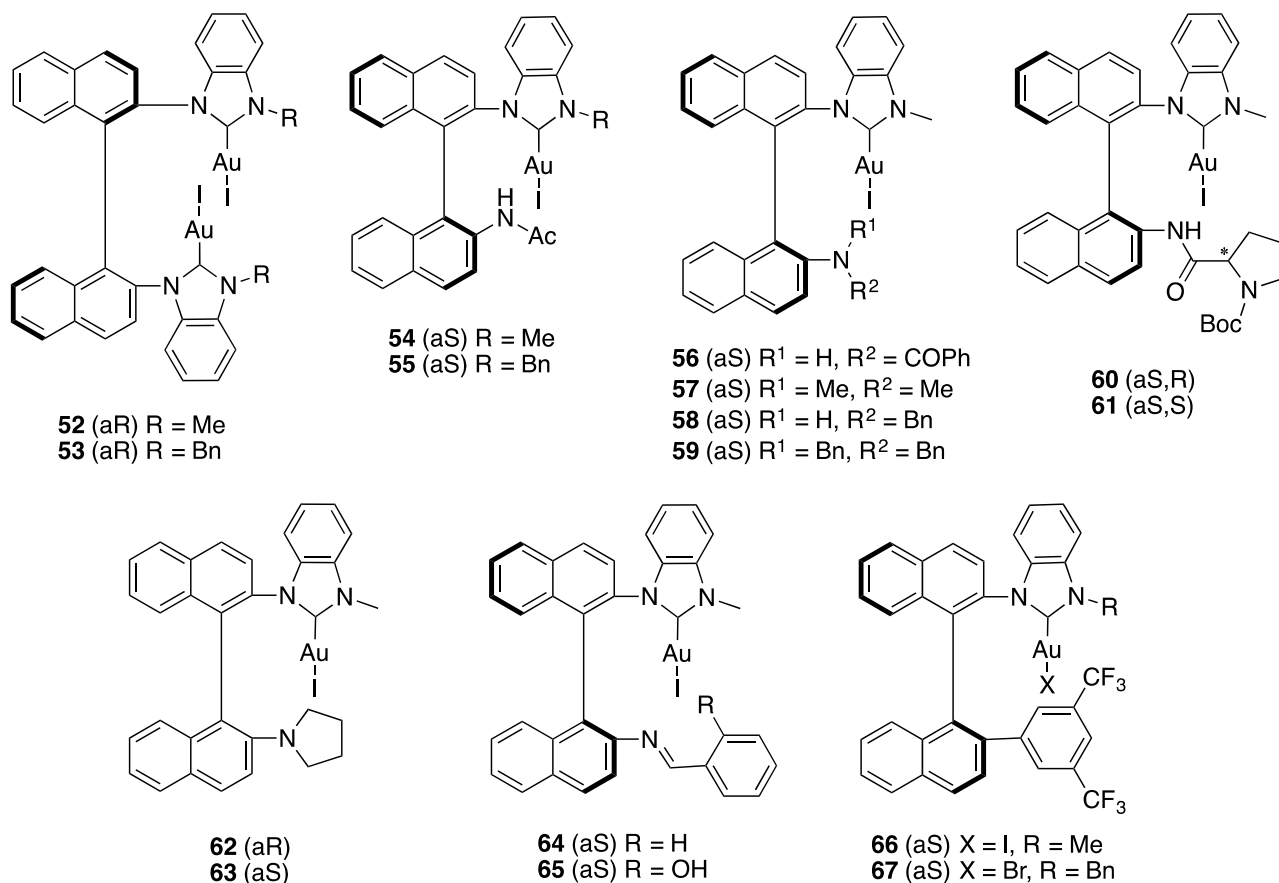
Kulta(III)-kompleksit **43-45** ja [(IPr)AuCl₃] eivät myöskään olleet aktiivisia ilman hopeasuolaa (AgSbF₆). [(IPr)AuCl₃]/AgSbF₆:llä hydrolysoimatonta tuotetta **47** muodostui 0,5 h reaktioajalla 69 % saannolla. AgSbF₆:llä aktivoiduilla komplekseilla **43** ja **45** syklopentanonia **48** muodostui vastaavasti 0,5 h ja 0,75 h reaktioajoilla 68 % ja 67 % saannoilla. Aktivoidulla kompleksilla **44** samaa tuotetta muodostui vain 31 % saannolla, mutta se osoittautui selektiiviseksi syklopentanonin **48** muodostumiselle. Tässäkin tapauksessa NHC:n alkoholifunktionalisuus näytti toimivan veden tavoin tuotteen **47** hydrolysointivaiheessa syklopentanoniksi **48**. Suorittamalla sama reaktio kulta(III)kloridilla (AuCl₃) kuivissa olosuhteissa, tuotteena saatiin vain yhdistettä **47**. Tästä päätellen kultaan liitettyllä NHC-ligandilla oli myönteiset vaikutukset reaktion etenemiselle. Märissä olosuhteissa AuCl₃:lla tuotteena saatiin puolestaan vain syklopentanonia **48**. Samoissa olosuhteissa [(IPr)AuCl₃]:n ja kulta(III)-kompleksien **5-7** katalysoimana tuotteina saatiin puolestaan **48**:a ja **49**:a sisältävä seos. Tämän perusteella reaktion kulku edellä mainituilla katalyyteillä poikkesi AuCl₃:n katalysoimasta kulusta.⁵⁹

Toisessa koereaktiossa (Kaavio 6b) vain kompleksien **40** ja **43** aktiivisuutta tutkittiin ilman hopeasuolaa, mutta kumpikaan ei osoittautunut aktiiviseksi. Näissä kokeissa kultakompleksien aktivoimiseksi kokeiltiin kolmea eri hopeasuolaa (AgNTf₂, AgOTf ja AgSbF₆). Katalyytin **40** osalta eri hopeasuolojen käyttö ei vaikuttanut merkittävästi furaanin **51** saantoihin, jotka vaihtelivat 50–51 % välillä. Reaktioajat olivat näissä tapauksissa 0,75–1 h. Tämä viittaa ei-koordinoivien vastaionien vaikutuksen olevan melko vähäinen kyseiseen katalyyttiseen systeemiin. AgNTf₂:n läsnä ollessa kompleksilla **43** furaania **51** muodostui 0,5 h reaktioajalla 50 % saannolla. AgNTf₂:n läsnä ollessa kompleksit **41** ja **42** onnistuivat katalysoimaan 0,5 h ajassa furaanin **51** muodostumisen vastaavasti 53 ja 54 % saannoilla. Selkeää korrelaatiota katalyyttisen aktiivisuuden ja NHC-ligandien koon välillä ei havaittu.⁵⁹

5.3 Aryylifunktionalisoidut kompleksit

5.3.1 Binaftyylijohdannaisilla funktionalisoidut kompleksit

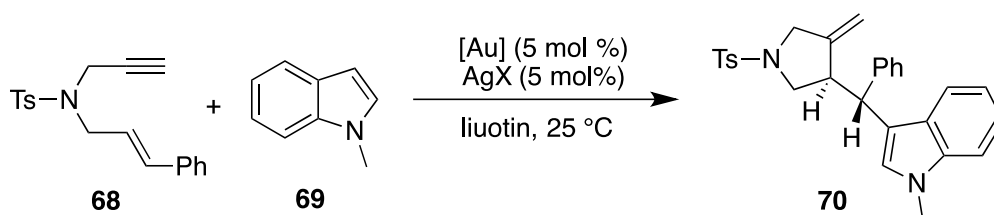
Alkyyniryhmän sisältävien substraattien asymmetristä aktivointia käsitteleviä julkaisuja on harvakseltaan. Kulta(I)-katalysoitujen enantioselektiivisten reaktioiden haastavuus johtunee kulta(I)-ytimen lineaarisesta koordinaatiogeometriasta, minkä vuoksi sen kiraalinen osa sijaitsee kaukana katalyytin reaktiivisesta kohdasta. Aikaisemmin asymmetrisessä kultakatalyysissä on useimmiten käytetty fosfiineja ligandeina. Shi *et al.* valmistivat kuvassa 6 esitettyjä aksiaalisesti kiraalisilla binaftyylijohdannaisilla funktionalisoituja NHC-kulta(I)-komplekseja **52–67**.^{60,61}



Kuva 6. Aksiaalisesti kiraalit binaftyylijohdannaisilla funktionalisoidut NHC-kultakatalyytit.^{60,61}

Yllä esitettyjen NHC-kulta(I)-kompleksien aktiivisuutta tutkittiin tyyppeä sisältävien 1,6-enyynin **68** ja indolijohdannaisen **69** välisessä asymmetrisessä Friedel–Crafts- ja sykloisointireaktiossa (Kaavio 8).⁶⁰ Katalyytin **62** aktiivisuutta tutkittiin ensin 5 mol%:lla eri olosuhteissa. Paras saanto (83 %) tuotetta **70** saavutettiin kahden päivän reaktioajalla AgSbF₆:n läsnä ollessa ja käyttämällä

klooribentseeniä (PhCl) liuottimena. Tässä kokeessa enantioselektiivisyys jäi kuitenkin vain 14 %:iin. Enantioselektiivisyyden kannalta paras tulos (ee 37 %) saavutettiin käyttämällä dikloorietaania (DCE) liuottimena ja AgSbF₆:a ko-katalyyttinä. Tällöin tuotteen saanto laski 73 %:iin, mutta sen sijaan reaktioaika puolittui. Käyttämällä elektronirikkaita liuottimia, kuten asetonitriliä (MeCN), tetrahydrofuraania (THF) tai dietyylieetteriä (Et₂O), tuotteen **70** saannot jäivät melko alhaisiksi (35–46 %). Vaihtamalla ko-katalyyttiä AgOTf:iin tai AgClO₄:iin saannot laskivat vastaavasti 59 % ja 44 %:iin. Enantioselektiivisyys AgOTf:lla jäi myös heikoksi (5 %), mutta AgClO₄:lla se oli samaa luokkaa kuin AgSbF₆:a käyttämällä (37 %).⁶⁰

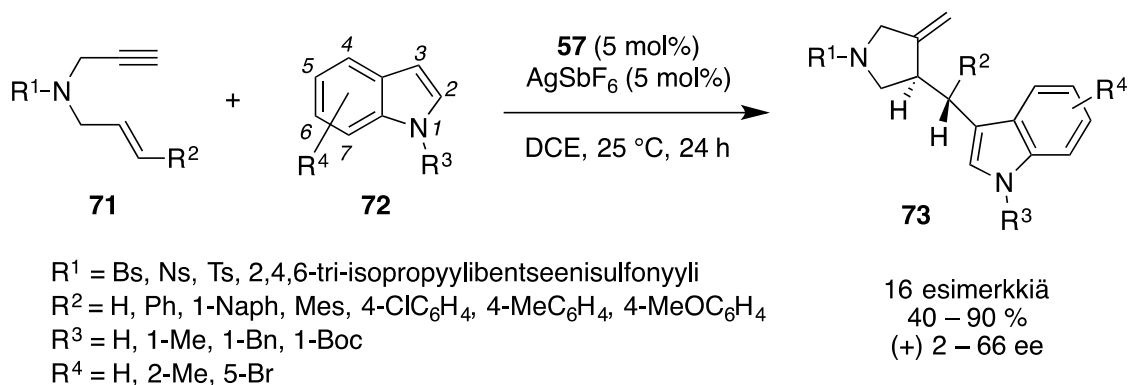


Kaavio 8. Kultakatalysoitu 1,6-enyynin **68** ja indolijohdannaisen **69** välinen asymmetrinen Friedel–Crafts- ja syklistointireaktio.⁶⁰

Muiden kulta(I)-kompleksien aktiivisuutta tutkittiin samalle reaktiolle kompleksille **62** optimaaliseksi osoittautuneissa olosuhteissa. Kaikki katalyytit osoittautuivat aktiivisiksi tuottaen tuotetta **70** 42–89 % saannoilla. Paras tulos saavutettiin kompleksilla **57**, jolloin tuotetta **70** muodostui vuorokaudessa 89 % saannolla ja 46 % enantioselektiivisyydellä. Kompleksilla **54** tuotetta muodostui 87 % saannolla ja 44 % enantioselektiivisyydellä. Komplekseilla **56** ja **65** enantioselektiivisyys jäi vain 4 %:iin.⁶⁰

Aktiivisimmaksi osoittautuneella katalyytillä, **57**, tutkittiin erilaisten 1,6-enyynien **71** ja indolijohdannaisten **72** välistä Friedel–Crafts/syklistointi-reaktiota samoissa olosuhteissa kuin aikaisemmin (Kaavio 9). Tuloksista kävi ilmi, että R¹-sulfonyyliryhmän ollessa 4-bromibentseenisulfonyyli (Bs), 4-nitrobentseenisulfonyyli (Ns) tai 2,4,6-tri-isopropyylibentseenisulfonyyli, reaktio eteni melko hyvin tai hyvin ja tuotetta **73** muodostui vastaavasti 40, 80 ja 67 % saannoilla. Enantioselektiivisyys oli vastaavasti 6, 44 ja 2 %. Tulokset viittaisivat sulfonyyliryhmien elektronisilla ominaisuuksilla ja steerisillä vaikutuksilla olevan merkittävä rooli kyseisessä reaktiossa. 1,6-Enyynien R²-ryhmillä ei todettu olevan merkittäviä vaikutuksia reaktion etenemiseen, vaan tuotteita muodostui hyvillä saannoilla (83–90 %) ja melko hyvillä ee-arvoilla (42–62 %). Indolijohdannaisten **72** R³-ryhmien ollessa vety (H), metyyli (Me), bentsoyli (Bn) tai *tert*-

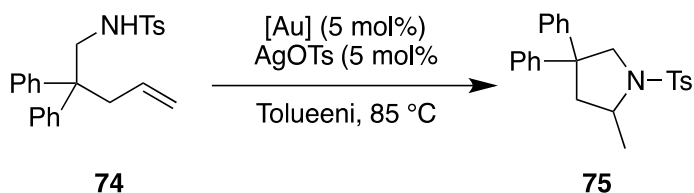
butyylioksykarbonyyli (Boc) tuotteita **73** muodostui hyvillä saannoilla (72–88 %) ja ee-arvot pysyivät samoissa lukemissa kuin aikaisemmin. 1,6-Enyynin R²-ryhmän ollessa vety tai alifaattinen ryhmä, saatiin eri tuotteita sisältäviä seoksia.⁶⁰



Kaavio 9. Kultakatalysoituja 1,6-enyynien **71** ja indolijohdannaisten **72** välisiä asymmetrisiä Friedel–Crafts- ja syklisointireaktiota.⁶⁰

Pari vuotta myöhemmin samassa tutkimusryhmässä valmistettiin aksiaalisesti kiraaliset kulta(I)-kompleksit **66** ja **67**. Röntgendiffraktiotutkimusten perusteella ainakin kompleksin **66** kohdalla havaittiin heikot interaktiot kullan ja NHC-ligandin toisen binafyylin sekä siinä kiinni olevan aromaattisen renkaan välillä. Kyseisen kulta– π -interaktion vuoksi C–N -sidoks ei päässyt vapaasti kiertämään, minkä seurauksena kompleksista **15** havaittiin kaksi atropisomeeria.⁶¹

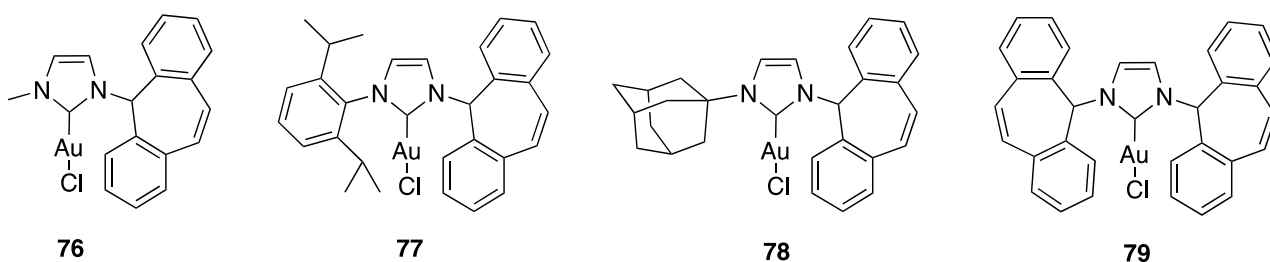
Katalyyttien aktiivisuutta tutkittiin enamiinin **74** asymmetrisessä intramolekulaarisessa hydroaminaatioreaktiossa yhdessä AgOTs:n kanssa (Kaavio 10). Kompleksilla **67** saavutettiin paras tulos, jolloin syklisointituotetta **75** muodostui 65 % saannolla ja ee-arvon ollessa 27 %. Kompleksin **66** kahdella eri atropisomeerilla tuotetta saatiin muodostumaan 42 ja 51 % saannoilla, mutta ee-arvot jäivät alhaisiksi (7 ja 10 %). Todettiin myös, että reaktio ei edennyt pelkän hopeasuolan, AgOTs:n, läsnä ollessa.⁶¹



Kaavio 10. Enamiinin **74** kultakatalysoitu asymmetrinen intramolekulaarinen hydroaminaatioreaktio tuotteeksi **75**.⁶¹

5.3.2 Dibentsotropylideenillä funktionalisoidut kompleksit

Dibentsotropylideenifunktionalisoituja (Trop) NHC-kulta(I)-komplekseja **76–79** (Kuva 7) syntetisoitiin Brill *et al.* ryhmässä. Heidän tavoitteenaan oli valmistaa kationinen NHC-kulta(I)-kompleksi, jossa NHC-ligandiin oli kiinnitetty olefiiniryhmä. Olefiiniryhmän koordinoitumista kultaan sekä kompleksien aktiivisuutta katalyysissä tutkittiin.⁶²

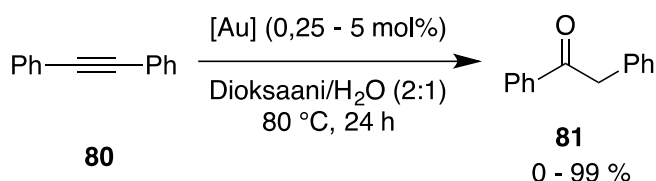


Kuva 7. Dibentsotropylideenifunktionalisoidut NHC-kulta(I) -kompleksit.⁶²

Röntgendiffraktioanalyysin perusteella Trop-substituentit omaksuivat kaksi pääasiallista konformaatiota: **76:n** ja **77:n** osalta imidatsolitypen ja Trop-hiilen välinen sidos oli kiertynyt siten, että bentsyylinen C–H-sidos oli orientoitunut lähes kohtisuorasti NHC-tasoon nähden. Kompleksin **78** kohdalla sama bentsyylinen C–H-sidos oli orientoitunut lähes paralleelisti imidatsolirenkaan tasoon nähden, jolloin vety kohdistui kultaan päin. Kompleksin **79** kohdalla Trop-substituentit orientoituivat edellä esitettyjen konformaatioiden välille. Komplekseilla ei siis havaittu sellaista ”in-plane”-orientoitumista, jossa bentsyylinen vety olisi osoittanut poispäin kulta-atomista, ja näin ollen mahdollisesti tuonut olefiinidonoriin kultaan viereen.⁶²

Katalyysitutkimuksissa käytettiin **76–79** tyyppisten kompleksien analogeja, joissa kloridivastaioni oltiin korvattu heikommin koordinoivalla NTf₂[–] -anionilla. Steerisesti estyneiden NHC-ligandien oletettiin edesauttavan NTf₂[–]-ionin irtautumista, nostaa katalyyttisesti aktiivisten kultakationien, [AuL]⁺, konsentraatiota ja näin ollen parantaen kompleksien katalyyttistä aktiivisuutta.⁶²

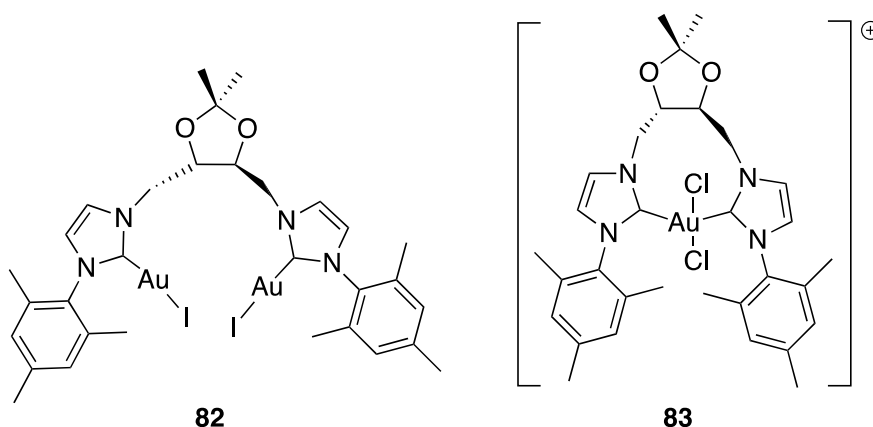
Näiden katalyyttien aktiivisuutta tutkittiin difenyyliasetyleenin **80** hydraatioreaktiossa (Kaavio 11). Tässä reaktiossa **77** osoittautui aktiivisimmaksi katalyytiksi, 2,5 mol%:n määrällä konversio ketoniksi **81** oli yli 99 %. Muut katalyytit osoittautuivat epästabiileiksi, sillä muutamien minuuttien jälkeen kompleksit hajosivat tuottaen kultananopartikkeleita. Kompleksit **76** ja **79** eivät osoittautuneet aktiivisiksi edes niiden määrän ollessa 5 mol%:a. Kompleksi **78** osoitti vain pientä aktiivisuutta, jolloin konversio ketoniksi **81** oli vain 9 %.⁶²



Kaavio 11. Kultakatalysoitu difenyyliasetyleenin **80** hydraatio ketoniksi **81**.⁶²

5.4 Asetaalifunktionalisoidut kompleksit

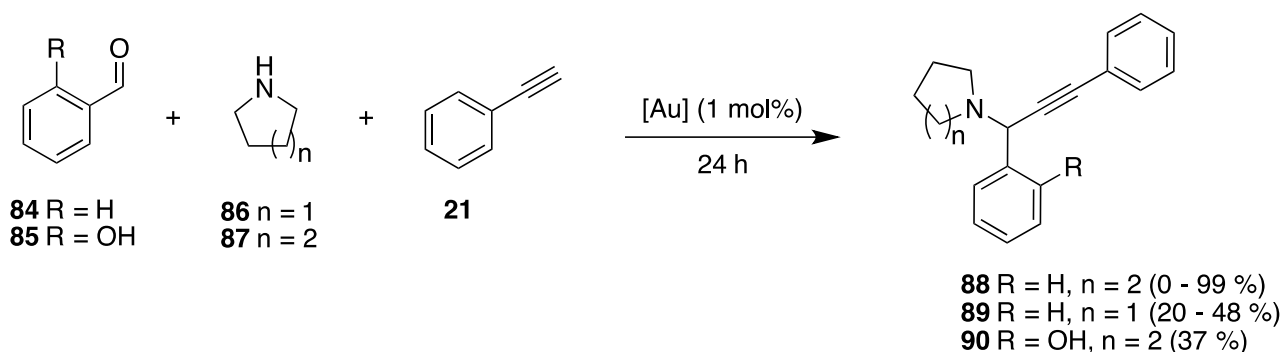
Villaverde *et al.* tutkivat kuvassa 8 esitettyjen kultakompleksien **82** ja **83** katalyyttistä aktiivisuutta (A3) multikomponenttireaktioissa muutaman eri propargyyliamiinin tuottamiseksi (Kaavio 12). Näissä reaktioissa lähtöaineina käytettiin aldehydejä (bentsaldehydiä tai sen eri johdannaisia), syklisiä amiineja (piperidiiniä tai pyrrolidiiniä) ja alkyynejä (fenyylasetyyleeniä).⁶³



Kuva 8. Asetaalifunktionaalisuuden sisältävät NHC-kultakompleksit.⁶³

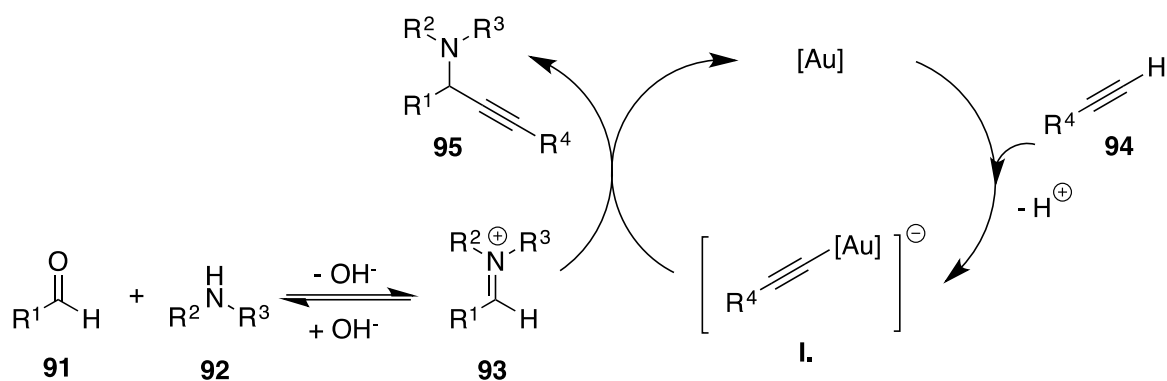
Kaaviossa 12 esitetty reaktio oli riippuvainen lämpötilasta ja liuottimesta. Kummatkaan katalyytit eivät osoittautuneet aktiivisiksi 50 °C:ssa etanolissa (EtOH). Refluksointiolosuhteissa katalyytti **83** osoitti pientä aktiivisuutta, sillä propargyyliamiinia **88** muodostui 22 % saannolla 24 h aikana. Vaihtamalla liuotin kloroformiin (CHCl₃) ja suorittamalla reaktio refluksointilämpötilassa, molemmilla katalyyteillä saatiin propargyyliamiinia (**88**) 99 % saannolla. Ilman katalyyttiä reaktio ei edennyt lainkaan. Myös KAuCl₄ osoitti heikompaa aktiivisuutta kuin funktionalisoidut NHC-kultakatalyytit.

Vaihdettaessa amiini piperidiinistä **87** pyrrolidiiniksi **86**, kulta(III)-kompleksi **83** osoittautui aktiivisemmaksi kuin dimetallinen kulta(I)-kompleksi **82**. Propargyyliamiinia **89** muodostui 24 h aikana vastaavasti 48 % ja 20 % saannoilla. Käyttämällä lähtöaineena steerisesti estyneempää 2-hydroksibentseenialdehydiä **85**, vastaavaa propargyyliamiinia **90** muodostui kulta(I)-kompleksin **82** katalysoimana huomattavasti pienemmällä saannolla (37 %) kuin bentsaldehydiä **84** käyttämällä.



Kaavio 12. Erilaisten propargyyliamiinien syntetisointi kultakatalysoiduissa aldehydien, amiinien ja alkyynien välisessä multikomponenttireaktiossa, eli A3-reaktioissa.⁶³

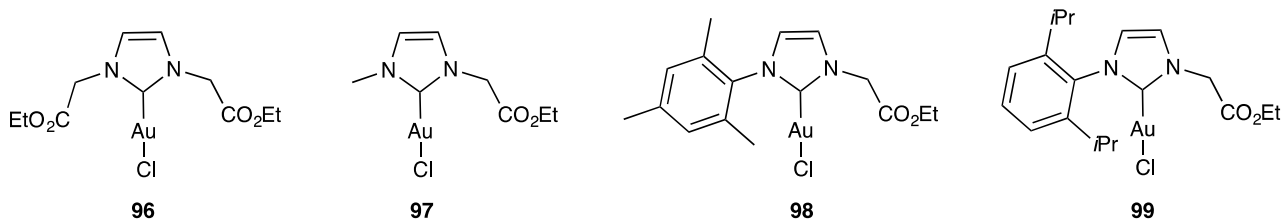
Kultakatalysoidulle A3-reaktiolle ehdotettu mekanismi on esitetty kaaviossa 13. Aluksi aldehydi **91** kondensoituu sekundäärisen amiinin **92** kanssa *in situ*, muodostaen iminium-ionin **93**. Kultakompleksi puolestaan aktivoi alkyynin **94** terminaalisen C–H-sidoksen muodostaen kulta-asetylidi-intermediaatin **I**. Tämä intermediaatti tekee nukleofilisen hyökkäyksen iminium-ionin α-hiileen, jolloin tuotteena saadaan propargyyliamiinia **95**.^{63,64}



Kaavio 13. Kultakatalysoidulle multikomponenttireaktiolle esitetty mekanismi.⁶⁴

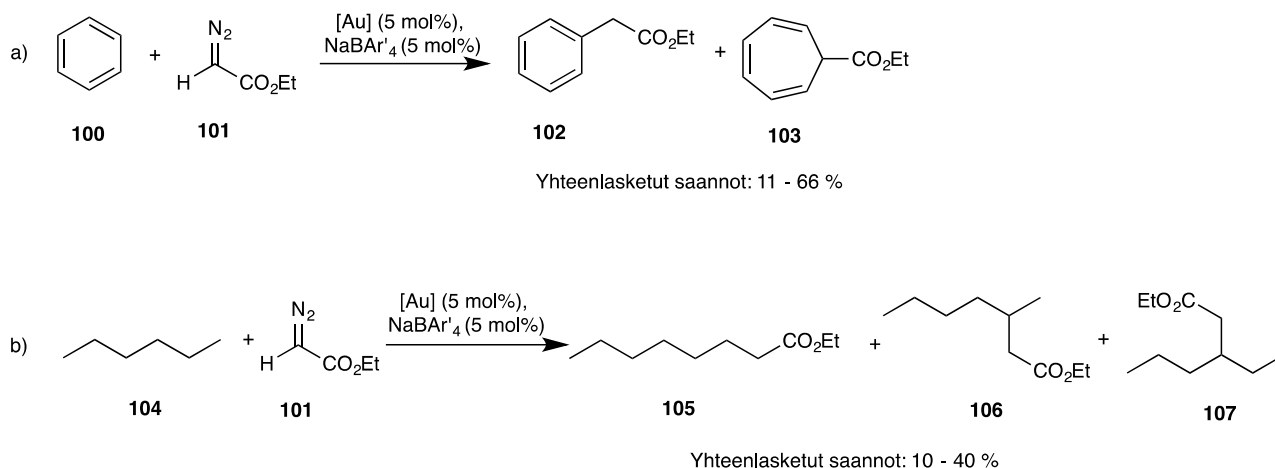
5.5 Esterifunktionalisoidut kompleksit

Echavarren ja Pérez *et al.* olivat aikaisemmin tutkineet kulta- ja kupari- NHC-komplekseja diatsoyhdisteiden karbeeninsiirtoreaktioita tyydyttyneisiin ja tyydyttymättömiin hiilivetyihin. Esimerkiksi $[IPrAuCl]/NaBAR^*_4$ (natriumtetrafenyyliboraatti) -kompleksin katalysoimana aktivoitumattomiin alkaaneihin, kuten *n*-pentaanin primääriseen tai sekundaariseen C–H-sidokseen pystyttiin liittää karbeeniryhmä ($:CHCO_2Et$). Samaa katalyyttistä systeemiä tutkittiin myös onnistuneesti aromaattisen bentseenin C–H-sidosten funktionalisoinnissa. Näiden aikaisempien kokeilujen metallikompleksien NHC-ligandit olivat luonteeltaan yksihampaisia, joten tässä uudemmassa työssä haluttiin tutkia funktionalisoitujen NHC-ligandien vaikutusta samoihin katalyyttisiin transformaatioihin. Neljä erilaista esterifunktionalisoutua NHC-kultakompleksia syntetisoitiin: NHC:t kahdella esteriryhmällä **96**, metyyli- ja esteriryhmällä **97**, mesityyli- ja esteriryhmällä **98** sekä Dipp- ja esteriryhmällä **99** (Kuva 9).⁶⁵



Kuva 9. Sarja esterifunktionalisoituja kulta(I)-komplekseja.⁶⁵

Katalyyttien **96-99** avulla bentseeniin **100** ja *n*-heksaaniin **104** yritettiin liittää esteriryhmä (Kaavio 14, a ja b). Kaikissa koereaktioissa katalyyttiä käytettiin 5 mol%:a. Esteriprekursorina käytettiin etyylidiatsoasetaattia (EDA) **101** ja kloridin korvaavana vastaionina käytettiin NaBAr'₄:a.⁶⁵



Kaavio 14. Kultakatalysoitu a) bentseenin ja b) *n*-heksaanin funktionalisointi esteriryhmällä.⁶⁵

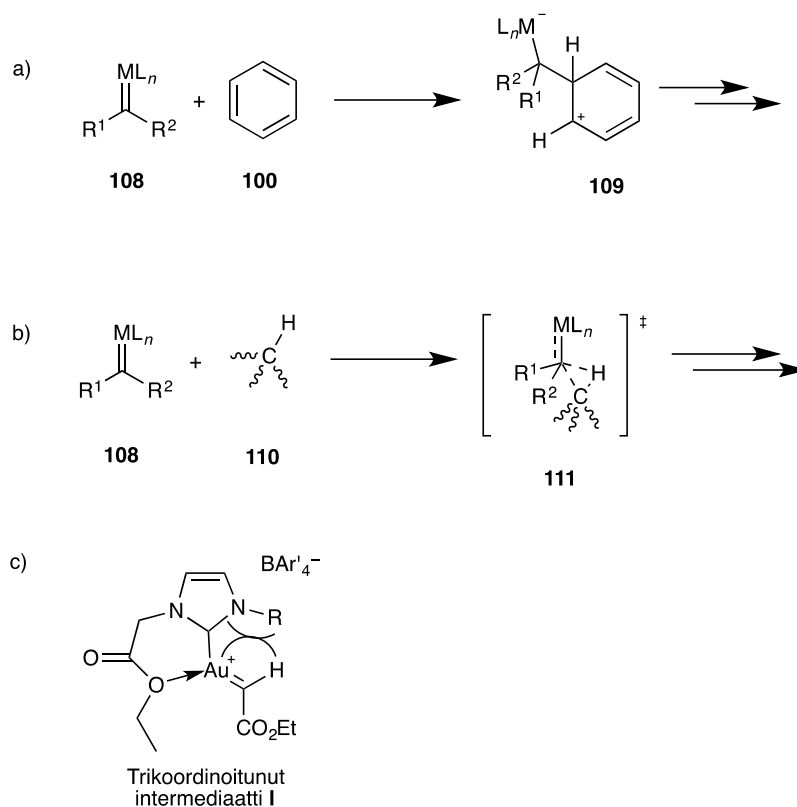
Bentseenin funktionalisointireaktiossa tuotteina saatiin seos etyylifenyyliasetaattia **102** ja sykloheptatrieeniä **103**. Varsinainen kultakatalysoitu karbeenin (:CHCO₂Et) insertio aromaattiseen C–H-sidokseen tuotti etyylifenyyliasetaatin **102**. Sykloheptatrieeni **103** puolestaan muodostui Buchner-reaktion⁶⁶ seurauksena, mikä myös lukeutuu metalliytimen katalysoimaksi reaktioksi. EDA **101** kului loppuun lähes kvantitatiivisesti kaikissa katalyysikokeissa, mutta insertiotuotteiden **102** ja **103** yhteenlasketut saannot vaihtelivat 11–66 % välillä. Lopuista EDA:sta **101** muodostui dietyylifumaraattia ja maleaattia. Tässä reaktiossa kompleksi **96** oli aktiivisin katalyytti ja sen katalysoimana molempia tuotteita muodostui yhtä paljon.

Yleisesti ottaen sykloheptatrieeniä **103** muodostui etyylifenyyliasetaattia **102** enemmän. Esimerkiksi katalyytti IPrAuCl osoitti paljon korkeampaa kemoselektiivisyyttä etyylifenyyliasetaatin **102** muodostumista kohtaan, minkä vuoksi varsinaisen kultakatalyytin aktiivisuuden oletettiin heikentyvän esterifunktionaalisuudesta johtuen. Vähiten aktiiviseksi näistä katalyyteistä osoittautuikin kaksi esteriryhmää sisältävä **96**, muiden katalyyttien ollessa lähes yhtä aktiivisia.⁶⁵

Imidatsolien toinen *N*-substituentti saattoi myös vaikuttaa kompleksien aktiivisuuteen. Steerisesti estyneemmillä mesityyli- ja Dipp-ryhmillä varustetut katalyytit **98** ja **99** olivat hieman vähemmän aktiivisia kuin huomattavasti pienemmällä metyyli-ryhmällä varustettu kompleksi **97**. Karboksylaattiryhmän koordinoitumiskyky ja NHC-ligandien substituenttien steeriset efektit vaikuttivat todennäköisesti kultaytimeen, johtaen eroavaisuuksiin katalyyttien välisessä aktiivisuudessa.

n-Heksaanin **104** karbeeninsiirtoreaktiossa muodostui primääristä esterä **105** ja kahta eri sekundääristä esterä **106** ja **107** (Kaavio 14b). Oletettavasti katalyytit hajosivat koereaktioiden aikana, minkä vuoksi EDA **101** ei kulunut kvantitatiivisesti loppuun. Konversiot vaihtelivat 40–70 % välillä. Insertiotuotteiden **105–107** yhteenlasketut saannot olivat 10–40 %, kompleksin **98** ollessa aktiivisin katalyytti. Kompleksi **97** oli puolestaan vähiten aktiivinen. Regioselektiivisistä näkökulmasta kaikki katalyytit suosivat sekundääristen tuotteiden muodostumista.⁶⁵

Karbeenin liittäminen bentseeniin ja heksaaniin on todettu tapahtuvan kahdella eri mekanismilla. Bentseenin on ehdotettu tekevän elektrofiilisen hyökkäyksen metallikarbeeniin **108**, muodostaen Wheland-intermediaatin **109** (Kaavio 15a). Tästä intermediaatista sekä insertiotuote **102** että sykloheptatrieeni **103** muodostuvat. Tyydyttyneen hiilivedyn C–H-sidoksen kohdalla karbeenin liittämisen on ehdotettu tapahtuvan yhtäaikaishalla mekanismilla (Kaavio 15b). Tällöin C–H-sidos (**110**) toimii erittäin heikkona nukleofiilinä ja samanaikaisesti se on myös vuorovaikutuksessa karbeenihiilen kanssa (**111**).⁶⁵

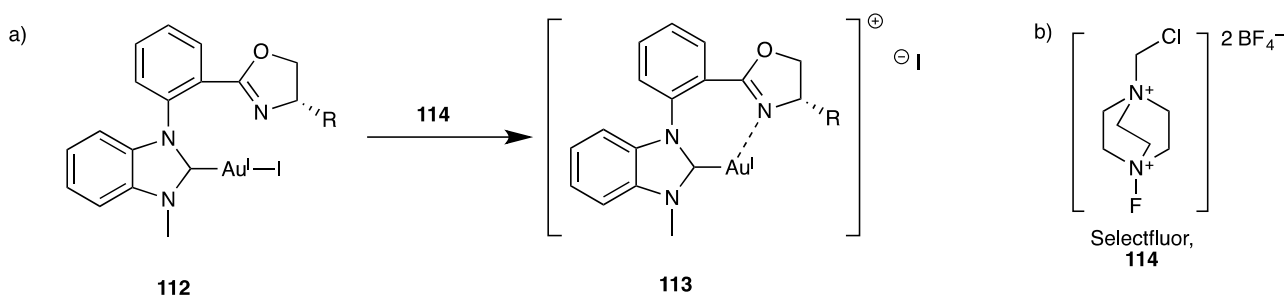


Kaavio 15. Ehdotetut reitit a) bentseenin **100** ja b) *n*-heksaanin **104** C–H-sidosten funktionalisoinnille, sekä c) ehdotetun trikoordinoituneen intermediaatin rakenne.⁶⁵

Esteriryhmän hapen oletettiin koordinoituvan kultaan, jolloin katalyyttisessä syklissä olisi muodostunut trikoordinoitunut kulta-karbeeni-intermediaatti **I** (Kaavio 15c). Koordinoituneelta hapelta saadun ylimääräisen elektronitiheyden oletettiin laskevan kulta-atomin elektrofiilisyyttä, mikä olisi heikentänyt sen katalyyttistä aktiivisuutta. DFT-laskujen perusteella kullan ja hapen etäisyyden todettiin kuitenkin olevan 4,4–4,5 Å, näin ollen esterifunktionalisuuden koordinoituminen kultaan olisi parhaimmillaankin hyvin heikko.⁶⁵

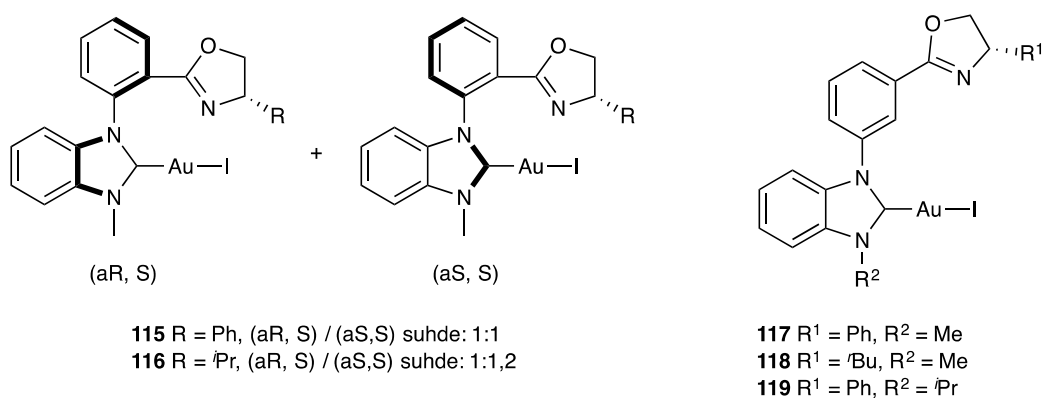
5.6 Oksatsolifunktionalisoidut kompleksit

Oksatsolifunktionalisoituja NHC-ligandeja syntetisoitiin Shi *et al.* ryhmässä. NHC-kultakompleksien **112** *in situ* kelatoitumiseen (**113**, Kaavio 16a) käytettiin Selectfluoria **114** (Kaavio 16b). Sitä on myös käytetty kulta(I)-yhdisteiden hapettamisessa kulta(III)-yhdisteiksi. Tässä tapauksessa kelatoituneen kultakompleksin hapetusaste pysyi +1:ssä.⁶⁷



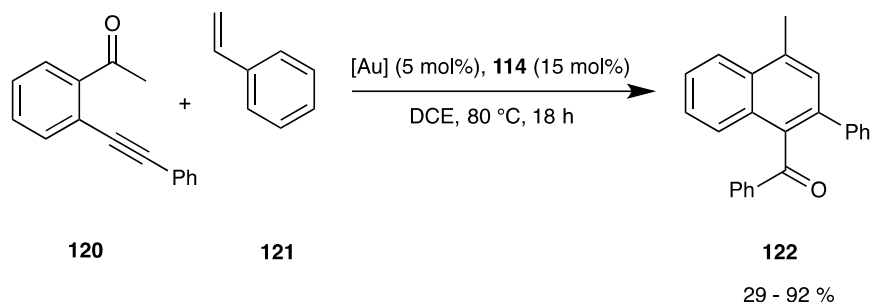
Kaavio 16. a) Oksatsolifunktionalisoidun NHC-kultakompleksin **112** vastaavan kelaatin **113** muodostaminen Selectfluoria **114** käyttämällä, ja b) **114**:n rakenne.⁶⁷

Shi *et al.* ryhmässä syntetisoidut kulta(I)-kompleksit **115–119** on esitetty kuvassa 10. NHC-ligandien oksatsolisubstituentit sijaitsivat joko *orto*- tai *meta*- asemassa imidatsolin tyypeen nähden. *Orto*-substituoiduista komplekseista mitattujen ¹H-NMR-spektrien sekä röntgendiffraktiotulosten perusteella kahta eri isomeeriä muodostui: (a*S*, *S*)- ja (a*R*, *S*)- **115**:a suhteessa 1:1 sekä (a*S*, *S*)- ja (a*R*, *S*)- **116**:a suhteessa 1,2:1. Isomeerien muodostuminen johtui todennäköisesti oksatsoliryhmän steerisistä vaikutuksista. Bentseenirankaan ja bentsimidatsolin välisen C–N-sidoksen rotaatio oli estynyt, johtaen aksiaaliseen kiraalisuuteen. Röntgendiffraktion perusteella vain bentsimidatsolin karbeeni oli koordinoitunut kulta-atomiin. *Meta*-asemassa sijaitsevat oksatsolisubstituentit eivät johtaneet aksiaaliseen kiraalisuuteen, jolloin vain yhtä isomeeria tuotteista **117–119** muodostui (Kuva 10). Kompleksista **119** mitatusta röntgendiffraktiosta päätellen myös *meta*-substituoiduissa komplekseissa ainoastaan bentsimidatsolin karbeeni oli koordinoitunut kulta-atomiin.⁶⁷



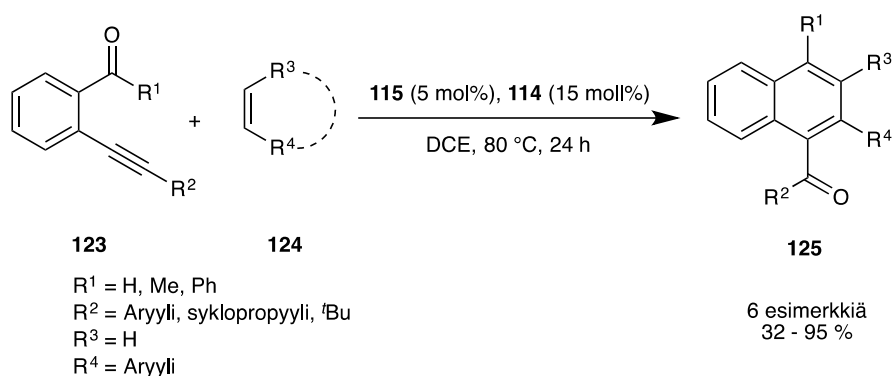
Kuva 10. Oksatsolifunktionalisoidut NHC-kultakatalyytit.⁶⁷

Valmistettujen kulta(I)-kompleksien **115–119** katalyyttistä aktiivisuutta tutkittiin enynionien ja alkeenien välisessä sykloadditio-/hapetusreaktiossa. Tutkimuksissa käytettiin 5 mol% katalyyttiä ja 15 mol% Selectfluoria **114**. Aluksi katalyyttien aktiivisuutta tutkittiin enyonin **120** ja styreenin **121** välisessä reaktiossa, jossa tuotteena saatiin naftaleenijohdannaista **122** (Kaavio 17). Kompleksien **115** ja **117** katalyyttistä aktiivisuutta tutkittiin myös ilman lisäaineita. Tällöin **115** katalysoimana tuotetta **122** muodostui 15 % saannolla ja **117** katalysoimana vain hivenen. Kaikkien katalyyttien aktiivisuutta tutkittiin yhdessä Selectfluorin kanssa, jolloin **115** osoittautui aktiivisimmaksi katalyytiksi, tuottaen naftaleenijohdannaista **122** 92 % saannolla. Muiden katalyyttien osalta saannot vaihtelivat 29–83 % välillä. Yleisesti ottaen *orto*-substituoidut katalyytit toimivat *meta*-substituoituja katalyyttejä paremmin. Selectfluor **114** yksinään ei toiminut katalyyttisesti aktiivisena. Tutkittaessa kompleksin **115** aktiivisuutta yhdessä hopeasuolan AgSbF₆:n kanssa, saatiin monta eri tuotteita sisältävä seos.⁶⁷



Kaavio 17. Kultakatalysoitu enyonin **120** ja styreenin **121** välinen sykloadditio-reaktio.⁶⁷

Katalyytin **115** ollessa aktiivisin näistä oksatsolifunktionalisoiduista NHC-kultakomplekseista, sen aktiivisuutta tutkittiin myös monimutkaisempien naftaleenijohdannaisten **125** synteeseissä käyttämällä erilaisia lähtöaineita (**123** ja **124**) (Kaavio 18). Näiden naftaleenijohdannaisten saannot vaihtelivat 32–95 % välillä.⁶⁷



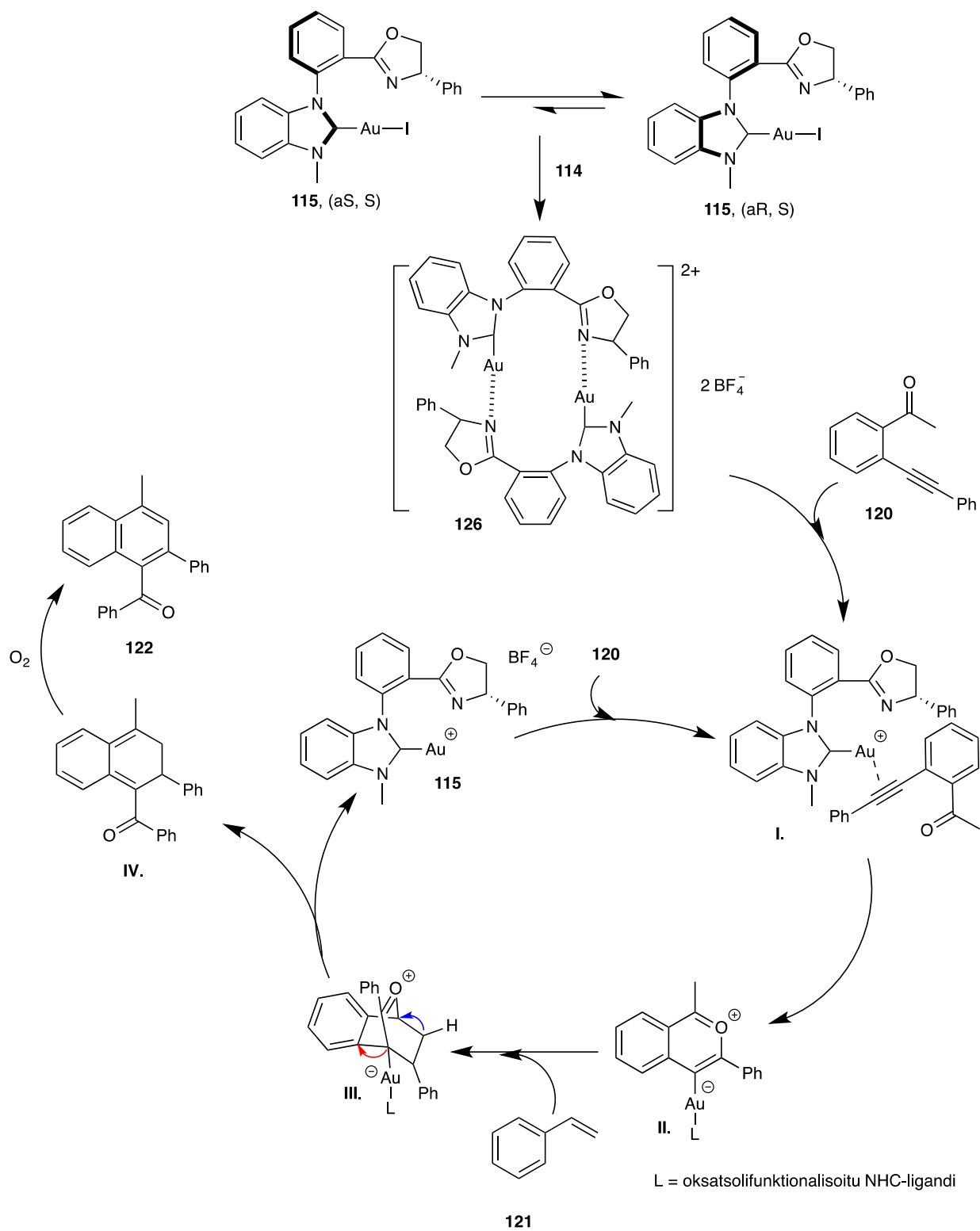
Kaavio 18. Kultakatalysoituja enyonien **123** ja alkeenien **124** välisiä syklisointireaktioita.⁶⁷

Kompleksin **115** rakennetta tutkittiin ¹H-NMR-kokeiden avulla. Lisäämällä **115**:a sisältävään liuokseen Selectfluoria **114**, sen oletettiin muodostavan dimeerisen kompleksin **126** (Kaavio 19). Pelkästä **115**:sta mitatusta näytteestä alkyyliprotoneille havaittiin kahdet signaalit, viitaten **115**:a kahteen atropisomeeriin. Selectfluorin **114** lisäyksen jälkeen spektristä havaittiin enää yhdet signaalit näille alkyyliprotoneille. Myös oksatsolin kiraalin hiilen protonin signaali siirtyi 5,1 ppm:stä 5,9 ppm:ään, viitaten kelatoituneen yhdisteen muodostumiseen. *Meta*-substituoidun kompleksin **117-119** kohdalla vastaavaa ilmiötä ei havaittu.⁶⁷

115:a pystyttiin dimerisoida kompleksiksi **126** myös yleisellä anionivaihdolla: ESI-MS:n perusteella dimeeriä **126** muodostui lisäämällä **115**:a sisältävään liuokseen hopeasuolaa, AgBF₄:ia. Kompleksin **126** aksiaalista kiraalisuutta ei pystytty ainakaan toistaiseksi todistamaan. Lisäämällä tetrabutyyliammoniumjodidia dimeeriä **126** sisältävään liuokseen, se hajosi muodostaen jälleen monomeerista kompleksia **115**.⁶⁷

Kaaviossa 19 on myös esitetty katalyyteille ehdotettu mekanismi. Kyseisessä reaktiossa Selectfluorin **114** oletettiin hapettavan kultakompleksien jodit, muodostaen vastaavat kationiset kulta(I)-kompleksit, sen sijaan, että kulta(III)-komplekseja olisi muodostunut. Kulta-atomin irtauduttua oksatsolifunktionalisuudesta, se koordinoituu alkyynin **120**:n kolmoissidokseen muodostaen

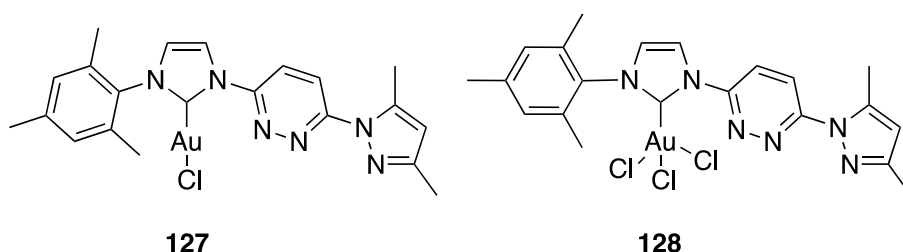
intermediaatin **I**. Seuraavaksi substraatin karbonyylihappi tekee intramolekulaarisen nukleofiilisen hyökkäyksen aktivoituneeseen kolmoissidokseen, muodostaen intermediaatin **II**. Tämä intermediaatti puolestaan osallistuu Diels-Alder-reaktioon styreenin kanssa, jolloin intermediaattia **III** muodostuu. Kultakompleksin irtauduttua intermediaatista **III** β -metalli-eliminaation seurauksena tuotteena saadaan *o*-kinodimetaani **IV**, joka ilman vaikutuksesta hapettuu ja muodostaa tuotteen **122**. Vapautunut kultakompleksi **115** voi nyt uudelleen koordinoitua uuteen substraattiin **120**.⁶⁷



Kaavio 19. Oksatsolifunktionalisoitujen kultakatalyyttien dimeroituminen sekä katalyyttien toiminnalle ehdotettu mekanismi.⁶⁷

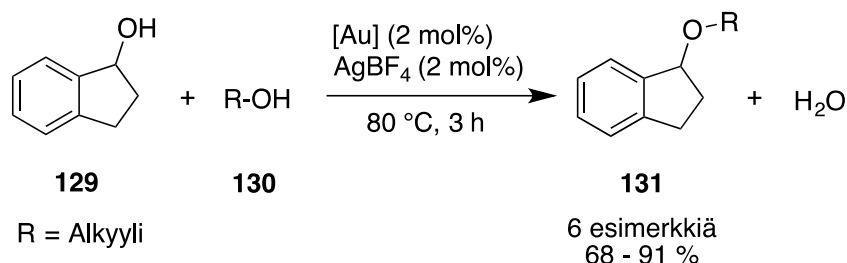
5.7 Pyridatsiinifunktionalisoidut kompleksit

Wimberg *et al.* syntetisoimien pyridatsiinifunktionalisoitujen NHC-kultakompleksien **127** ja **128** katalyyttistä aktiivisuutta tutkittiin epäsymmetristen eettereiden synteeseissä. Eetterit ovat keskeisiä ja laajasti käytettyjä yhdisteitä orgaanisessa kemiassa, mutta varsinkin epäsymmetristen eettereiden valmistus voi olla hankalaa. Usein halutun tuotteen lisäksi saadaan monia sivutuotteita, kuten symmetrisiä eettereitä tai eliminaatioreaktioiden sivutuotteita. Aikaisemmin NaAuCl_4 :n on raportoitu olevan tehokas katalyytti primääristen ja sekundääristen bentsyylisten alkoholien eetterisynteeseissä.⁶⁸



Kuva 11. Pyridatsiinifunktionalisoidut NHC-kultakompleksit.⁶⁸

Tässä tutkimuksessa katalyysireaktion lähtöaineiksi valittiin 1-indanoli **129**, joka on suhteellisen vaikea testisubstraatti, sekä eri primäärisiä ja sekundäärisiä alkoholeja (Kaavio 20). Katalyytin lisäksi reaktioihin täytyi lisätä hopeasuolaa (AgBF_4) hyvien saantojen saavuttamiseksi.⁶⁸



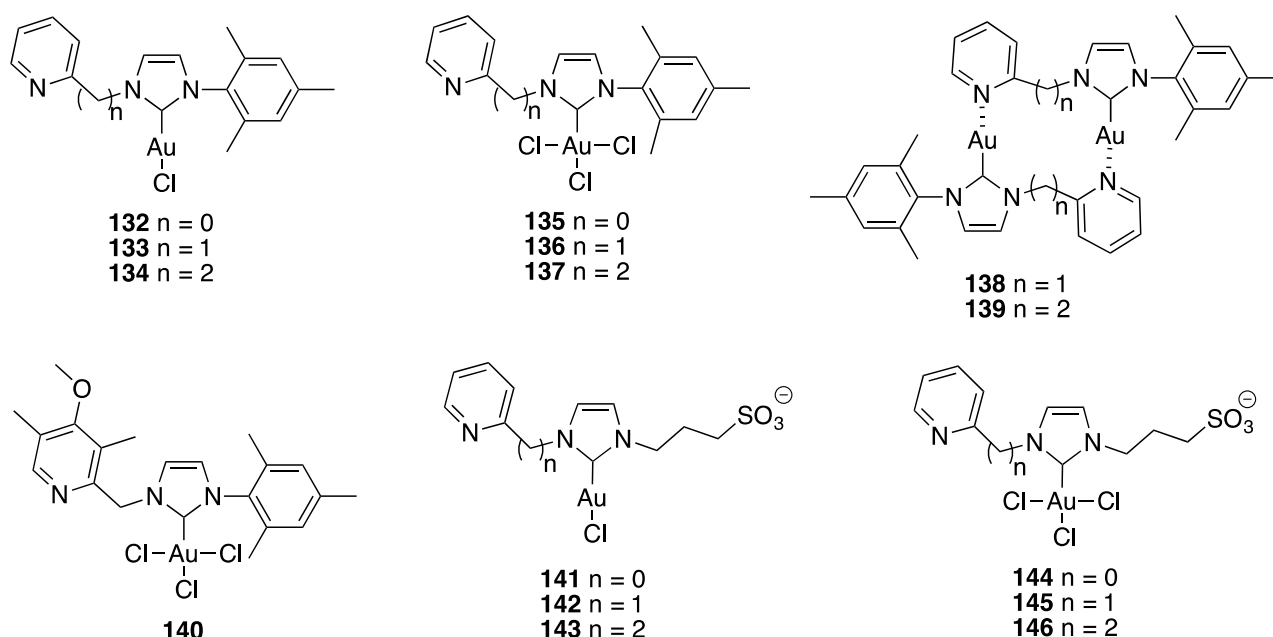
Kaavio 20. Pyridatsiinifunktionalisoiduilla NHC-kultakomplekseilla katalysoituja 1-indanolin **129** ja eri primääristen tai sekundääristen alkoholien **130** välisiä eetterisynteesejä.⁶⁸

Kompleksilla **128** onnistuttiin katalysoimaan erilaisten epäsymmetristen eettereiden muodostumisen 68–91 % saannoilla. Parhaimmat tulokset saavutettiin 1-indanolin **129** ja primäärisen isopropyyliryhmän sisältävien alkoholien, kuten 2-metyylipropan-1-olin ja 2-metyylibutan-1-olin, välisessä eetterisynteesissä, jolloin saannot olivat 90–91 %. Toisen alkoholin ollessa etanoli, propanoli tai propan-2-oli, vastaavien eettereiden **131** saannot olivat 78–83 %. 1-Indanolin **129** ja sykloheptanolin välisessä eetterisynteesissä saanto laski 68 %:iin.

Kompleksin **127** katalyyttistä aktiivisuutta tutkittiin 1-indanolin **129** ja 2-metyylibutan-1-olin välisessä eetterisynteesissä. Se osoittautui kuitenkin huomattavasti vähemmän aktiiviseksi kuin kompleksi **128**, vastaavaa tuotetta **131** muodostui 50 %. Samassa reaktiossa pelkkä hopeasuola toimi myös katalyyttisesti aktiivisesti, jolloin vastaavaa eetteriä muodostui 58 % saannolla. Koska BF_4^- -anionin läsnä ollessa reaktioluokseen saattoi mahdollisesti muodostua vetyfluoridia, yleisen happokatalyyysin poissulkemiseksi tehtiin kontrollikoe vaihtamalla hopeasuola AgOTf :iin. Epäsymmetristä eetteriä muodostui kuitenkin samalla saannolla kuin AgBF_4 :a käyttämällä. Toisessa kontrollikokeessa AgBF_4 :n hopea saostettiin natriumkloridilla (NaCl) hopeakloridiksi (AgCl). Tällöin eetterisynteesi ei edennyt lainkaan, vahvistaen hopean ja/tai kultakatalyytin olevan katalyyttisesti aktiivisia komponentteja. Koska hopeasuolaa käytettiin stoikiometrinen määrä kultakompleksiin nähden, pidettiin Au-Ag:n synergeettistä efektiä kultakatalysoidussa eetterisynteesissä epätodennäköisenä. Katalyytti **128** oli myös hieman selektiivisempi primäärisiä kuin sekundäärejä alkoholeja kohtaan.⁶⁸

5.8 Pyridiinifunktionalisoidut kompleksit

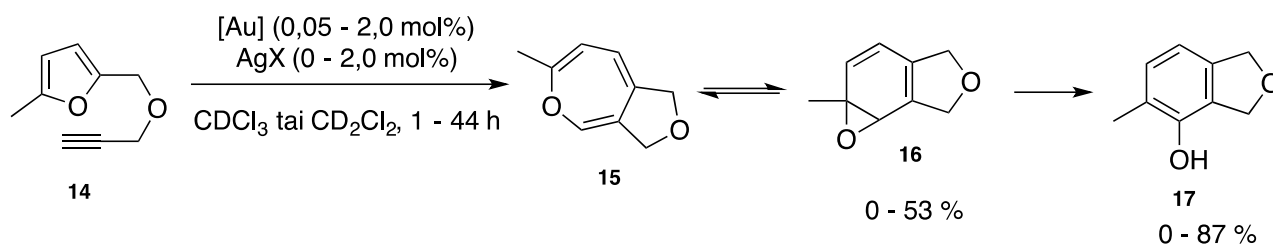
Ensimmäiset katalyyssissä kokeillut pyridiinifunktionalisoidut NHC-kultakompleksit **132–139** (Kuva 12) syntetisoitiin Limbachin ryhmässä vuonna 2010. Tällöin ei kuitenkaan vielä huomioitu pyridiinitypen mahdollista koordinoitumista kulta-atomiin.⁶⁹ Tätä mahdollisuutta pohdittiin Muuronen *et al.* julkaisussa pari vuotta myöhemmin, jolloin alun perin Limbach *et al.* syntetisoimaa kompleksia **136** sekä uutta kompleksia **140** (Kuva 12) tutkittiin katalyyssissä.¹⁵ Samoihin aikoihin Cadiernon tutkimusryhmässä syntetisoitiin vesiliukoisia kultakomplekseja **141–146** (Kuva 12), joiden toinen imidatsolityppi oli substituoitu pyridiinikäsivarrella ja toinen sulfonaattikäsivarrella.^{70,71}



Kuva 12. Pyridiinifunktionalisoidut NHC-kultakatalyytit **132–146**.^{15,69–71}

5.8.1 Monofunktionalisoidut kompleksit

Pyridiinifunktionalisoitujen katalyyttien **132–134**, **135**, **138** ja **139** aktiivisuutta tutkittiin fenolin **17** synteesissä (Kaavio 21). Funktionalisoitujen kultakompleksien aktivoimiseksi käytettiin eri hopeasuoloja, AgNTf₂:a, AgSbF₆:a tai AgOTf:a. Ensimmäisissä katalyyttitutkimuksissa liuottimena käytettiin CDCl₃:a. Kulta(I)-komplekseista **134** osoittautui aktiivisimmaksi kompleksiksi, jolloin katalyytin määrän ollessa 0,25 mol%:ia fenolia **17** muodostui 57 % saannolla. Samoissa olosuhteissa lyhyemmällä linkkerillä varustetut kompleksit **132** ja **133** eivät olleet yhtä aktiivisia kuin **134**, fenolia **17** muodostui vastaavasti 10 ja 37 % saannoilla. Näin ollen imidatsolirenkaan ja pyridiinin välisen hiiliketjun pidentyessä katalyyttinen aktiivisuus nousi. **133**:n vastaava kulta(III)-kompleksi **136** oli hieman vähemmän aktiivinen kuin **133**. Kompleksien **135** ja **137** aktiivisuutta ei raportoitu.⁶⁹

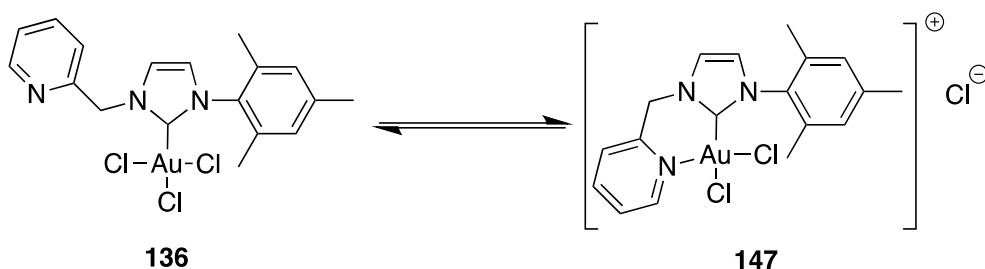


Kaavio 21. Pyridiinifunktionalisoiduilla NHC-kultakomplekseilla katalysoitu di-isobentsosofuran-4-olin **17** synteesi.⁶⁹

Nostamalla kompleksin **134** määrää 0,25 mol%:sta 0,5 tai 2,0 mol%:iin, saannot nousivat vastaavasti 67 ja 70 %:iin. Katalyytin **134** määrän ollessa 0,25 mol%, sen TON (*engl.* turnover number) -arvoksi määritettiin 228. Pienentämällä katalyytin määrää 0,05 mol%:iin fenolin **17** saanto laski. Tällöin TON-arvot puolestaan nousivat 600:aan. Katalyytin määrän ollessa 0,25 mol%, liuottimen vaihto CDCl_3 :sta CD_2Cl_2 :iin paransi sekä **132**:n että **134**:n aktiivisuutta. Tällöin fenolia **17** muodostui vastaavasti 30% ja 82 % saannoilla. Näiden kohdalla liuottimen vaihto nosti katalyyttien TON-arvoja. Kompleksin **133** kohdalla vastaavaa ei havaittu, sen sijaan liuotinta vaihtamalla sekä sen aktiivisuus että TON-arvo laskivat.⁶⁹

Vaihtamalla hopeasuolaa AgNTf_2 :sta AgSbF_6 :iin tai AgOTf :iin **134**:n aktiivisuus laski. Tällöin fenolia **17** muodostui vastaavasti 25 % ja 4 % saannoilla. Nämä tulokset vahvistivat hypoteesia, minkä mukaan koordinoituvat vastaionit stabiloivat kulta(I)-kationeita hidastamalla katalyytin hajoamiseen johtavia tekijöitä. Sekä **133** että **134** näyttivät muodostavan dimeerejä, **138**:n ja **139**:n (Kuva 12), AgNTf_2 :n läsnä ollessa. Dimeerien oletettiin muodostuvan *in situ* vallitsevissa reaktio-olosuhteissa ja edustavan katalyyttien lepotilaa. Näiden dimeerien katalyyttistä aktiivisuutta tutkittiin fenolisynteesissä muuten samoissa olosuhteissa kuin muitakin katalyyttejä, mutta ilman lisättyjä hopeasuoloja. Kompleksit **138** ja **139** osoittautuivat yllättävän aktiivisiksi muodostaen fenolia **17** vastaavasti 74 % ja 72 % saannoilla. Saavutetut TON-arvot olivat myös näiden kokeilujen parhaimmasta päästä, 569 (**138**) ja 554 (**139**). Kompleksit **138** ja **139** olivat kuitenkin koordinatiivisesti tyydyttyneet, eikä niillä dimeereinä ole substraatille vapaata koordinaatiopaikkaa. Reaktio-olosuhteissa dimeerit hajosivat mahdollisesti vastaaviksi monomeereikseen tai yksi tai molemmat pyridiinikäsivarret irtautuivat kullasta, jolloin substraatille vapautui koordinoitumispaikka, mahdollistaen **138**:n ja **139**:n katalyyttisen aktiivisuuden.⁶⁹

Muuronen *et al.* julkaisussa kulta(III)-kompleksien **136** ja **140** katalyyttistä aktiivisuutta tutkittiin samassa fenolin **17** synteesissä (Kaavio 21) kuin Limbachin pyridiinifunktionalisoituja katalyyttejä, sekä *o*-alkyylianiliinin **148** sykloisomeraatiossa indoliksi **149** (Kaavio 23). Tässä tapauksessa esitettiin myös hypoteesi pyridiinikäsivarren mahdollisesta koordinoitumisesta kulta(III):een (Kaavio 22). Röntgendiffraktion perusteella koordinoitumista ei kuitenkaan havaittu. Laskennallisia tuloksia pidettiin kuitenkin parempana mallina katalyyttien konformaatioiden arvioimiseksi liuoksessa, jolloin pyridiinityypen ja kullan väliseksi etäisyydeksi saatiin **136**:n osalta 0,23 Å ja **140**:n osalta 0,11 Å.¹⁵



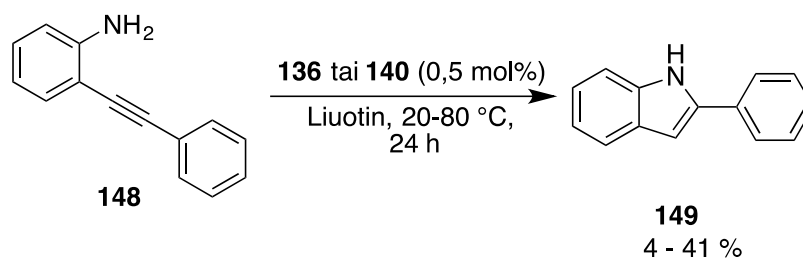
Kaavio 22. Neutraalin **136** ja ionisen **147** Au(III)-kompleksin välinen tasapaino.¹⁵

Näissä katalyysitutkimuksissa ei käytetty hopeasuoloja lainkaan. Katalyyttiä käytettiin 0,25 mol%:a kaikissa reaktioissa. Lämpötilaa nostaessa 20 °C:sta 40 °C:een fenolin **17** saannot nousivat 16 h reaktioajalla 3 %:sta 57 %:iin. Alemmissa lämpötiloissa intermediaattia **16** oli havaittavissa vain pieni määrä. Pidemmällä reaktioajalla (44 h) fenolia **17** muodostui 85 % saannolla. Vertaamalla Limbachin ja Muurosen tuloksia, **136**:n aktiivisuus huoneenlämmössä oli huomattavasti heikompi ilman hopeasuolaa kuin hopeasuolan kanssa.^{15,69}

Kompleksin **140** aktiivisuutta fenolisynteesissä tutkittiin monessa eri lämpötilassa. Paras tulos saavutettiin 20 °C:ssa, jolloin fenolin **17** saanto oli 44 h jälkeen 59 %. Konversio oli 65 % ja katalyytin TON-arvo 248. Lyhyemmillä reaktioajoilla fenolin **17** saanto laski merkittävästi. Tällöin konversio oli kuitenkin 65 %, sillä reaktioseoksessa havaittiin melko suuri määrä intermediaattia **16**. Koereaktioiden paras konversio (67 %) saavutettiin 16 tunnin jälkeen 10 °C:ssa. Tässä tapauksessa fenolia **17** oli muodostunut vain 11 % saannolla, mutta sen sijaan intermediaattia **16** oli muodostunut 53 % saannolla. Näissä reaktio-olosuhteissa saavutettiin myös katalyytin **140** paras TON-arvo (256). Tunnin reaktioajalla fenolia **17** ei muodostunut merkittäviä määriä missään olosuhteissa, vaikka konversiot olivat parhaimmillaan 59 % intermediaatin **16** muodostumisen ansiosta.¹⁵

o-Alkynylylaniliinin **148** sykloisomeraatioreaktiossa indoliksi **149** katalyyttejä käytettiin 0,5 mol%:a reaktioajan ollessa 24 h (Kaavio 23). Katalyytillä **136** ei saavutettu erityisen korkeita saantoja. Parhaimmillaan indolia **149** muodostui 22 % saannolla 80 °C:ssa DCE:ssa, jolloin katalyytin TON-arvo oli 44. Tämän perusteella reaktiolla arvioitiin olevan korkea aktivointienergia, mutta toisaalta se osoitti katalyytin olevan stabiili myös korkeammissa lämpötiloissa. Katalyytti **140** osoittautui hieman aktiivisemmaksi kuin **136**, saavuttaen parhaimman aktiivisuuden 50 °C:ssa CHCl₃:ssa. Tällöin indolia **149** muodostui 41 % saannolla. Kontrollikokeissa katalyyttien aktiivisuutta tutkittiin hopeasuolan (AgOTf) läsnä ollessa. Tällöin katalyyttien aktiivisuus nousi huomattavasti jo

huoneenlämmössä. Haittavaikutuksena selektiivisyys kuitenkin laski, johtaen suuriin määriin tuntemattomiin liukenemattomiin ”oligomerisaatiotuotteisiin”. Näiden tulosten perusteella kuitenkin todettiin, että **136** ja **140** kykenivät itsenäisesti aktivoimaan alkyynejä ilman hopeasuolojen läsnäoloa.¹⁵



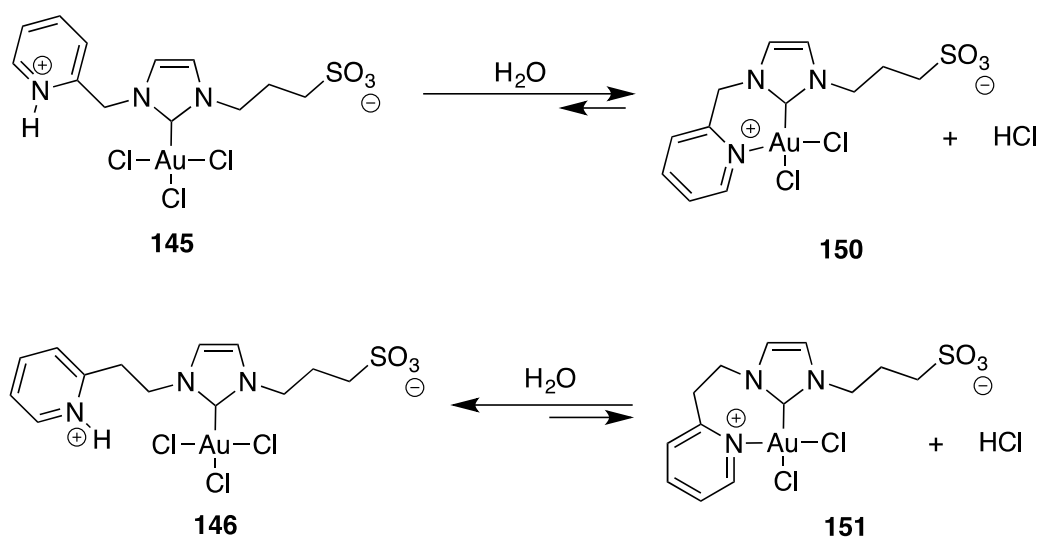
Kaavio 23. Kultakatalysoitu *o*-alkynyylianiliinin **148** sykloisomeraatioreaktio indoliksi **149**.¹⁵

5.8.2 Bifunktionalisoidut kompleksit

Kuten aikaisemmin mainittiin, nämä bifunktionalisoidut NHC-kultakompleksit **141–146** sisälsivät pyridiinifunktionaalisuuden lisäksi myös vesiliukoisuuden mahdollistavan sulfonaattifunktionaalisuuden. Kyseisiä katalyyttejä tutkittiin γ -alkynyylihapojen sykloisomeraatioreaktioissa.⁷⁰ Pari vuotta myöhemmin julkaistussa artikkelissa samoja katalyyttejä tutkittiin laajemmin eri olosuhteissa ja siinä käsiteltiin myös pyridiinikäsivarren alkyyliketjun, –(CH₂)_{*n*}– (*n* = 0, 1, 2), pituuden vaikutusta vastaavien kulta(I)- ja kulta(III)-kompleksien katalyyttiseen aktiivisuuteen.⁷¹

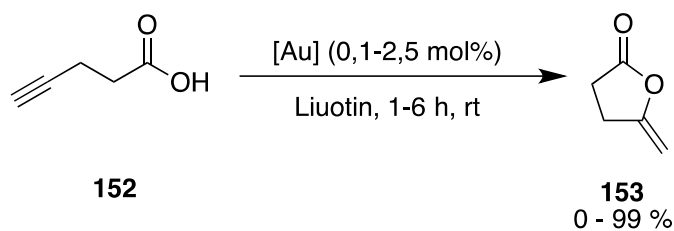
Katalyyttien vesiliukoisuuden vuoksi katalyyssikokeet suoritettiin pääosin bifaasisissa systeemeissä, joissa toinen liuotin oli orgaaninen ja toinen vesi. Vaikka kirjallisuudessa on raportoitu monia katalyyttejä, jotka pystyvät muuntamaan γ -alkynyylihappoja vastaaviksi laktoneiksi, suurin osa niistä ovat vaatineet vedettömät olosuhteet toimiakseen. Vain muutamien palladium-, platina- ja kupari-katalyyttien on raportoitu olevan aktiivisia vedellisissä olosuhteissa. Kullan on raportoitu edesauttavan hiilien välisten kolmoissidosten (C≡C) hydraatiota vedellisissä olosuhteissa, mutta tällaista ei havaittu katalyyteillä **141–146**.⁷¹

Veteen liuetessa kompleksit **145** ja **146** olivat tasapainossa vastaavien kelaattimuotojensa **150** ja **151** kanssa (Kaavio 24). Kelatoituminen vahvistettiin ^1H -NMR:llä. 2-Pikoyyli ja 2-pyridyylietyyliin metyleeniprotonit muuttuivat diastereotooppisiksi kuusirenkaisten **150**:n ja seitsenrenkaisten **151**:n konformaationaalisien jäykkyyden seurauksena. Kompleksin **145** liuetta veteen **150**:tä muodostui lähes kvantitatiivisesti, kun **146**:n suhde **151**:een oli puolestaan 3:2. Vedessä *in situ* muodostuneissa **150**:n 2-pikoyyli- ja **151**:n 2-pyridyylietyyliryhmät todennäköisesti irtautuvat kullasta spontaanisti hemilabiilisuuksiensa vuoksi.⁷¹



Kaavio 24. Pyridiini-ryhmien spontaani koordinoituminen kultaan vedellisissä olosuhteissa.⁷¹

Yleisesti ottaen bifaasisissa olosuhteissa toteutetut katalyysireaktiot johtivat parhaimpiin tuloksiin, jolloin kompleksin **145** katalysoimana 4-pentyyinihapon **152** viisirenkaista *exo*-syklisointituotetta **153** muodostui yli 99 % saannoilla (Kaavio 25). Tuotteen **153** saannot jäivät hyvin alhaisiksi tai olemattomiksi pelkissä orgaanisissa liuottimissa (asetonitriili (MeCN), dietyylieetteri (Et_2O), DCM tai tolueeni) tehdyissä reaktioissa. Tämä johtui todennäköisesti **145**:n heikosta liukoisuudesta orgaanisiin liuottimiin. Kompleksi **145** liukeni osittain MeOH :iin, jossa se onnistui katalysoimaan laktonisointituotteen **153** muodostumisen yli 99 % saannolla. Kompleksi **145** oli katalyyttisesti aktiivinen myös puhtaassa vedessä, jolloin tuotetta **153** muodostui 1 h aikana 50 % saannolla. Tässä tapauksessa heikomman saannon syinä saattoivat olla lähtöaineen heikko liukoisuus veteen sekä tuotteen ei-selektiivisen osittaisen hydrolyysin 3-asetyylipropanihapoksi.⁷¹



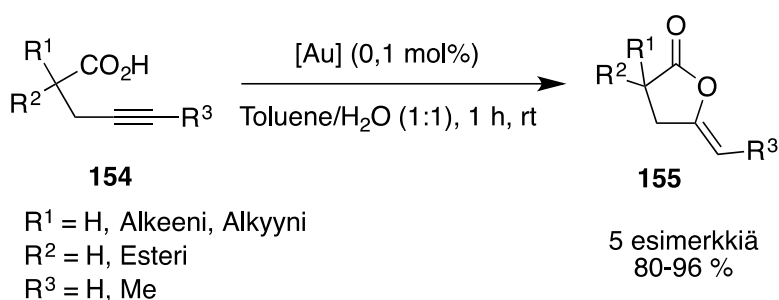
Kaavio 25. Vesiliukoisilla NHC-kultakomplekseilla katalysoitu 4-pentyynihapon **152** sykloisointireaktio laktonisointituotteeksi **153**.⁷¹

Koska suolahappoa (HCl) muodostuu **145**:n liuettua veteen, tutkittiin myös HCl:n katalyyttistä aktiivisuutta laktonisointireaktiossa. Tällöin laktonisointituotetta **153** muodostui vain 1 % saannolla. Tämän perusteella reaktio ei ole Brønstedhapon katalysoima. Emäksisillä olosuhteilla (KOH) ei ollut vaikutusta **145**:n aktiivisuuteen. Nollakokeina metallittomien NHC-ligandien aktiivisuutta yksinään sekä KOH:n läsnä ollessa tutkittiin. Tulokset vahvistivat kyllä olevan reaktion aktiivinen komponentti.⁷¹

Kokeista kävi myös ilmi, että **146** sekä kulta(I)-kompleksit **141–143** toimivat aktiivisina katalyytteinä tuottaen 1 h aikana laktonisointituotetta **153** jopa yli 99 % saannoilla. Useimmiten kulta(I)-kompleksien aktivoimiseen on tarvittu jokin lisäaine, yleensä hopeasuola, kloridin poistamiseksi. Oletettavasti polaarissa vedellisissä olosuhteissa kloridi irtautuu kompleksista helposti, muodostaen aktiivisen kationisen kompleksin, $[\text{Au}(\text{NHC})]^+$:n. NHC-ligandin läsnäolo havaittiin myös olevan ratkaiseva tekijä reaktion selektiivisyydelle. AuCl₃:lla ja AuCl₃:lla laktonisointituotetta **153** muodostui heikommilla saannoilla (90 ja 70 %) ja reaktioajat olivat pidemmät. Myös hopea(I)-suolojen on todettu edesauttavan alkynyylilihapojen sykloisomeraatiota, minkä vuoksi Ag(I)-NHC-johdannaisen aktiivisuutta tutkittiin samassa reaktiossa. Se osoittautui kuitenkin täysin inaktiiviseksi.⁷¹

Pienemmällä määrällä (0,1 mol%) kulta(I)-kompleksi **143** osoittautui kokeilluista katalyyteistä kaikista aktiivisimmaksi, jolloin laktonisointituotetta **153** saatiin eristettyä 1,5 h jälkeen 84 % saannolla. Vastaava kulta(III)-kompleksi **146** oli myös aktiivisempi kuin lyhyemmillä alkyyliketjulla varustettu **145**. Havainto oli selitettävissä **146**:n pidemmällä alkyyliketjulla, joka todennäköisesti tuotti vähäisempää steeristä kuormitusta kultaytimelle.⁷¹

Kompleksien **141-146** katalyyttistä aktiivisuutta tutkittiin myös hieman monimutkaisempien substraattien sykloisomeraatioreaktioissa (Kaavio 26). Näissä kokeissa katalyyttien määrä oli 0,1 mol% ja liuottimena käytettiin 1:1 tolueeni/vesi-seosta. Kompleksi **143** osoittautui jälleen aktiivisimmaksi katalyytiksi, TOF (*engl.* turnover frequency) -arvojen ollessa kaikissa tapauksissa 1000. Kulta(III)-komplekseista **146** oli kaikissa reaktioissa aktiivisempi kuin **145**. Vallitsevissa olosuhteissa terminaaliset alkyynit osoittautuivat reaktiivisemmiksi kuin molekyylin sisäiset alkyynit. Tällöin kaikkien katalyyttien katalysoimana laktonisointituotetta **155** muodostui selektiivisesti korkeilla saannoilla (80–84 %).⁷¹

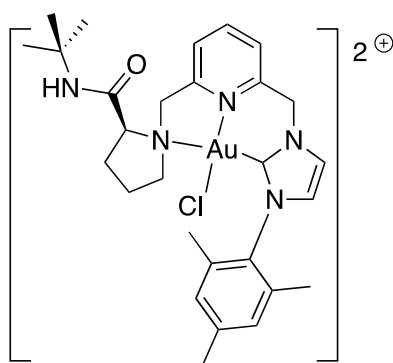


Kaavio 26. Muita vesiliukoisten NHC-kultakompleksien katalysoimia laktonisointireaktioita.⁷¹

Bifaasisissa systeemeissä tehdyt reaktiot mahdollistivat katalyyttien kierrättämisen. Reaktiotuotteet pysyivät orgaanisessa faasissa ja katalyytit saatiin eristettyä vesifaasista. Komplekseja **145** ja **146** pystyttiin kierrättää vähintään 10 kertaa katalyyttisen aktiivisuuden tai selektiivisyyden kärsimättä. Kulta(I)-kompleksien **143** ja **143** aktiivisuus alkoi hiipua neljännen tai viidennen kierrätyksen jälkeen, mikä ilmeni pidempinä reaktioaikoina. Katalyyttisen aktiivisuuden heikkenemisen lisäksi kompleksit alkoivat vähitellen hajota muodostaen kultananopartikkeleita. Kompleksi **141** käyttäytyi samalla tavalla jo ensimmäisen kierrätyksen jälkeen.⁷¹

5.8.3 Multifunktionalisoitu kompleksi

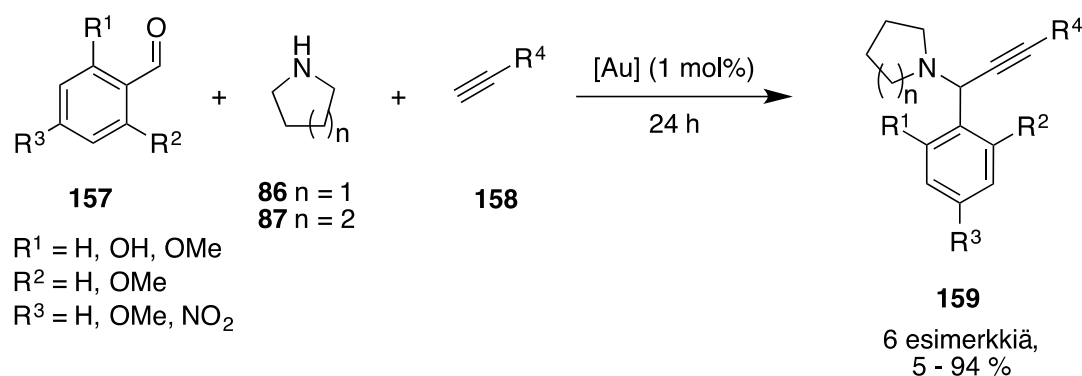
Villaverde *et al.* syntetisoivat myös multifunktionalisoidun NHC-kultakompleksin **156** (Kuva 13), joka sisälsi pyridiini-, kvaternäärisen amiini- ja amidifunktionalisuuden. Sen katalyyttistä aktiivisuutta tutkittiin A3-reaktiossa (Kaavio 27). Reaktioiden lähtöaineina käytettiin aldehydejä **157**, syklisiä amiineja **86** ja **87**, ja alkyynejä **158**.⁶³



156

Kuva 13. Multifunktionalisoitu NHC-kultakompleksi.⁶³

Kaavion 27 mukaisessa reaktiossa kultakompleksin **156** katalyyttistä aktiivisuutta tutkittiin 1 mol%:n määrällä. EtOH:ssa (50 °C) bentsaldehydin **84**, piperidiinin **87** ja fenyyliasetyleenin **21** välisessä reaktiossa vastaavaa propargyyliamiinia **159** muodostui 33 % saannolla. Suorittamalla reaktio refluksoivassa CHCl₃:ssa saanto nousi 94 %:iin. Myös KAuCl₄ osoittautui aktiiviseksi samassa reaktiossa, tuottaen propargyyliamiinia 63 % saannolla. Ilman katalyyttiä reaktio ei edennyt lainkaan.⁶³



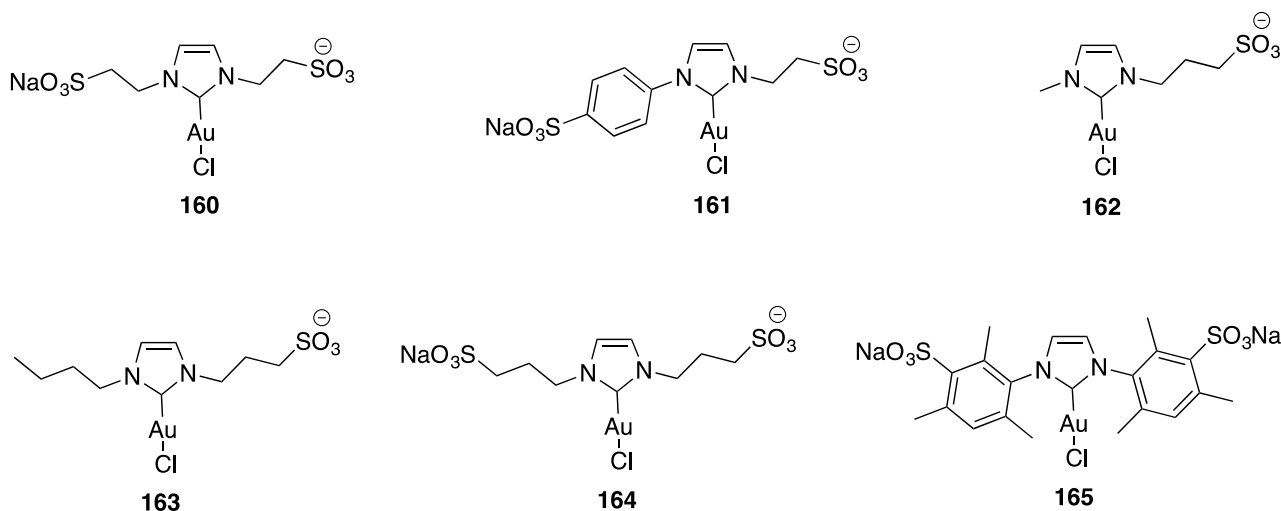
Kaavio 27. Kultakatalysoituja propargyyliamiinien synteesiä erilaisissa olosuhteissa.⁶³

Vaihtamalla amiinia pyrrolidoniksi **86** vastaavaa propargyyliamiinia **159** muodostui lähes yhtä hyvällä saannolla kuin piperidiiniä **87** käyttämällä (93 % vs. 94 %). Vaihtamalla aldehydiä 2-hydroksibentsaldehydiksi **85** vastaavaa propargyyliamiinia **159** muodostui vain 50 % saannolla. Käyttämällä lähtöaineena steerisesti estyneempää aldehydiä, 2,4,6-trimetoksibentsaldehydiä, vastaavaa propargyyliamiinia **159** muodostui 64 % saannolla. Tulosten perusteella kultakatalyytti **156** on herkkä steerisesti estyneille substraateille. Käyttämällä elektroniköyhää 4-nitrobentsaldehydiä lähtöaineena, kompleksi **156** katalysoi vastaavan propargyyliamiinin muodostumisen vain 5 % saannolla.⁶³

Viimeisessä kokeessa alkyyni **158** vaihdettiin etynyylitrimetyylisilaaniksi ja liuotin EtOH:ksi. Vastaavaa propargyyliamiinia muodostui 50 °C:ssa 60 % saannolla. Nostamalla lämpötilaa 80 °C:een saanto parani vain kolme prosenttiyksikköä. Korkeammassa lämpötilassa muodostui kahta eri tuotetta 95:5 suhteessa: silaaniryhmää sisältävää tuotetta sekä sellaista tuotetta, jossa silaaniryhmä oli poistunut.⁶³

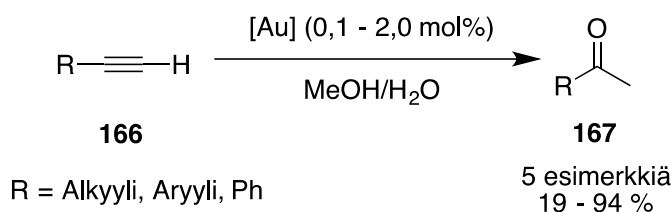
5.9 Sulfonaattifunktionalisoidut kompleksit

Joó *et al.* syntetisoivat sulfonaatilla funktionalisoidut NHC-kulta(I)-kompleksit **160–164**⁷² ja **165**⁷³ (Kuva 14). Kompleksit valmistettiin transmetalloimalla vastaavat hopeakompleksit kloori(tetrahydrotiofeeni)kulta(I):llä (AuCl(tht)), jolloin tuotteina saatiin mono-NHC-Au(I)-komplekseja **160–164** ja/tai bis-NHC-Au(I)-komplekseja. Vain mono-NHC-kultakompleksien aktiivisuutta tutkittiin terminaalisten alkyynien hydraatioreaktioissa.



Kuva 14. Sulfonaattiryhmällä funktionalisoidut NHC-kulta(I)-kompleksit.^{72,73}

Kompleksit **160–164** olivat aktiivisia aromaattisten ja alifaattisten alkyynien **166** hydraatioreaktioissa (Kaavio 28). Veden liittäminen terminaalisiin alkyyneihin tapahtui selektiivisesti Markovnikovin säännön mukaisesti. Intramolekulaariset alkyynit eivät osoittautuneet reaktiivisiksi näillä katalyyteillä. Fenyyliasetyleenin hydraatioissa kompleksit **162** ja **164** (2,0 mol%:n latauksella) osoittautuivat aktiivisimmiksi katalyyteiksi, jolloin konversio ketoniksi **167** oli kolmen tunnin jälkeen 93–94 %. Myös **160**:n ja **161**:n katalysoimana ketonia **167** muodostui hyvillä saannoilla (79–88 %). Katalyytillä **163** konversio ketoniksi **167** oli melko hyvä (61 %). TOF-arvot vaihtelivat 10–16 välillä.⁷²



Kaavio 28. Sulfonaattifunktionalisoiduilla NHC-kultakomplekseilla katalysoituja alkyynien hydraatioreaktioita.⁷²

Käyttämällä kompleksia **160** 0,5 mol%:a 1-heksyynin konversio vastaavaksi ketoniksi oli 0,5 h jälkeen 51 %, ja 1-oktyynin konversio vastaavaksi ketoniksi 23 %. Katalyyttien TOF-arvot olivat näissä reaktioissa huomattavasti korkeammat (204 ja 94) kuin fenyyliasetyleenin hydraatioreaktioissa. 1-Etynyli-4-metyylibentseenin hydraation konversio oli 19 % 0,5 h jälkeen, kun kompleksia **160** käytettiin 2,0 mol%:n verran. Vähentämällä katalyytin **160** määrää reaktio hidastui. 1-Etynyli-4-metoksibentseenin hydraatioreaktioissa konversio oli 0,5 h jälkeen 55 %. Pienempi määrä katalyyttiä hidasti reaktion etenemistä tässäkin tapauksessa. TOF-arvot sen sijaan nousivat katalyytin määrän laskiessa.⁷²

Fenyyliasetyleenin hydraatiossa kompleksin **160** aktiivisuutta tutkittiin myös happamissa olosuhteissa. Käyttämällä katalyyttiä 2,0 mol%:n verran hapottomissa olosuhteissa konversio oli 0,5 h jälkeen 20,1 %. Lisäämällä 10,0 mol%:a H₂SO₄:a samaan reaktioon konversio melkein tuplaantui (39,7 %). Lisäämällä H₂SO₄:a 20,0 mol%:n verran konversio parani vain vähän (43,5 %). Käyttämällä 0,1 mol%:a kompleksia **160** yhdessä 10,0 mol%:lla H₂SO₄:a, saavutettiin 93,5 % konversio 48 h jälkeen. TOF-arvot kuitenkin laskivat pidemmällä reaktioajoilla. H₂SO₄ yksinään ei kyennyt katalysoimaan fenyyliasetyleenin hydraatiota. Lisäämällä hopeasuolaa, AgOTf:a, katalyytin **160** aktiivisuus laski. Sekä AgOTf:n että H₂SO₄:n läsnä ollessa katalyytin aktiivisuus laski entisestään. AgOTf:n lisäys **160**:ä sisältävään vesiliuokseen johti AgCl:n sakkautumiseen sekä liuoksen värjäytymiseen violetiksi. Tämä viitasi katalyytin hajoamiseen ja kultan nanopartikkeleiden muodostumiseen.⁷²

Kompleksi **165** oli aktiivinen alkyynien hydraatioreaktioissa kaikkien tutkittujen substraattien kohdalla ilman lisättyä happoa. Katalyytin määrän ollessa 0,1 mol%:a konversio vastaavaksi ketoniksi **167** oli 2 h reaktioajalla 36 %. Tässäkin tapauksessa TOF-arvot laskivat reaktioajan pitkittymisen myötä. Suuremmalla määrällä katalyyttiä konversiot nousivat jopa 95 %:iin, mutta TOF-arvot puolestaan laskivat. Lisäämällä H₂SO₄:a 10 mol%:n verran, konversiot nousivat

merkittävästi, 0,5 h jälkeen konversio oli 83 % ja 1,5 h jälkeen 99 %. Paras TOF-arvo (1660) saavutettiin 0,5 h reaktioajalla, jolloin katalyytin määrä oli 0,1 mol%:a ja hapon määrä 10 mol%:a.⁷³

Kompleksin **165** (0,1 mol%:n latauksella) katalysoimana 4-etynyylitolueenin hydraation konversio oli 1,5 h jälkeen 28 %. Tässäkin tapauksessa H₂SO₄:n lisäys paransi katalyytin aktiivisuutta, jolloin konversio oli 0,5 h jälkeen 80 % ja 1,5 h jälkeen 95 %. Yksinään **165** oli aktiivisin 4-etynyylanisolin hydraatiossa, jolloin konversio vastaavaksi ketoniksi **167** oli 1,5 h jälkeen 98 %. Happamissa olosuhteissa konversio vastaavaksi ketoniksi oli lähes kvantitatiivinen 1,5 h jälkeen. 1-Oktyynin hydraatiossa 100 % konversio saavutettiin jo 0,5 h jälkeen.⁷³

Katalyytin **165** aktiivisuuden todettiin heikkenevän ja reaktion nopeuden hidastuvan laimeammassa katalyyttisessä systeemissä. Hydraatioreaktio oli myös hyvin riippuvainen lämpötilasta, 20–40 °C:ssa konversiot jäivät 20 % tuntumaan, kun 60°C:ssa konversiot olivat 90 % luokkaa. Tutkimusten perusteella **165** oli aktiivinen myös puhtaassa vedessä, jolloin konversio vastaavaksi ketoniksi oli 90 % ja TOF-arvo 45. Paras konversio (99 %) saavutettiin veden ja metanolin suhteen ollessa 1:1.⁷³

6 Johtopäätökset

Katalyyttisiin sovelluksiin syntetisoitujen funktionaalisten NHC-kultakompleksien julkaisujen määrä oli melko rajallinen, eikä aivan tuoreita julkaisuja ole ilmestynyt. Uusin julkaisu oli vuodelta 2015, muiden julkaisujen ollessa 2010-luvun alkupuolelta. Näin ollen voidaan todeta, että tutkimus funktionaalisten NHC-kultakatalyyttien osalta on vasta melko alussa. Muiden siirtymämetallien osalta funktionaalisten NHC-ligandien käyttöä katalyyttisissä sekä muissa sovelluksissa on sen sijaan tutkittu laajasti.¹⁴

Funktionalisoituja NHC-kultakomplekseja on onnistuneesti käytetty monissa erilaisissa reaktioissa perinteisten alkyynien additioreaktioiden lisäksi, kuten karbeeninsiirtoreaktioissa tyydyttyneisiin ja tyydyttymättömiin hiilivetyihin, epäsymmetristen eettereiden sekä propargyyliamiinien synteeseissä. Lähes kaikki raportoidut kompleksit osoittivat vähintään pientä katalyyttistä aktiivisuutta, mutta parhaimmillaan tuotteita saatiin muodostumaan likimain kvantitatiivisesti. Lisäaineettomista kokeista esimerkiksi alkyynien hydraatioreaktioissa sulfonaattiryhmällä funktionalisoidulla kompleksilla saavutettiin 95 % saanto katalyytin määrän ollessa 0,4 mol%. Vesiliukoisilla pyridiinifunktionalisoiduilla ja sekä dibentsotropylideenifunktionalisoiduilla katalyyteillä

saavutettiin yli 99 % saantoja katalyyttien määrän ollessa vastaavasti 0,1 ja 2,5 mol%:ia. Lisäaineettomista katalyytitutkimuksista korkein TOF-arvo (1000) saavutettiin pyridiinifunktionalisoidulla kompleksilla **143**. Vastaava TON-arvo oli tässä tapauksessa myös 1000. Pyridiinifunktionalisoiduille komplekseille **138**, **139** ja **140** puolestaan ilmoitettiin TON-arvoiksi vastaavasti 569, 544 ja 256. Nämä TON-arvot ovat huomattavasti alemmat kuin tehokkaimmille katalyyteille ilmoitetut arvot, esimerkiksi eräälle pyridiinifunktionalisoidulle palladiumkatalyytille TON-arvoiksi on ilmoitettu jopa 947 000.¹⁴ Muiden funktionaalisten kultakompleksien osalta TON-arvoja ei ollut ilmoitettu.

Useiden NHC-kultakompleksien aktiivisuuden saavuttamiseksi vaadittiin lisäaineiden käyttöä. Alkoholi-, pyridatsiini- ja binaftyylijohdannaisilla funktionalisoitujen kompleksien osalta tarvittiin hopeasuolojen käyttöön niiden katalyyttisen aktiivisuuden saavuttamiseksi. Esterifunktionalisoitujen NHC-kultakompleksien aktivointiin käytettiin NaBAR'₄:a ja oksatsolifunktionalisoitujen katalyyttien aktivointiin Selectfluoria. Binaftyylijohdannaisilla- ja esterifunktionalisoitujen katalyyttien aktiivisuutta ei kuitenkaan ollut tutkittu ilman lisäaineiden käyttöä. Dibentsotropyliideeni-, pyridiini-, sulfonaatti- ja asetaaliryhmällä funktionalisoidut NHC-kultakompleksit osoittautuivat katalyyttisesti aktiivisiksi ilman hopeasuolojen tai muidenkaan lisäaineiden käyttöä. Esimerkiksi pyridiinifunktionalisoitujen kompleksien osalta saannot kuitenkin paranivat hopeasuoloja käyttämällä.

Kovin monessa julkaisussa ei myöskään ollut tutkittu NHC-ligandin funktionaalisuuden mahdollista koordinoitumista kultaan. NHC-ligandin funktionaalisuuden koordinoituminen kultaan ja sen myötä katalyyttien aktivoitumiseen todettiin kuitenkin muutaman pyridiinifunktionalisoidun kompleksin osalta. Oksatsolifunktionaalisuuden tyyppien todettiin koordinoituvan toisen katalyyttimolekyylin kultaan, muodostaen dimeerin. Tämä hajosi todennäköisesti spontaanisti reaktio-olosuhteissa, tuottaen aktiivisen katalyytin. Dibentsotropyliideeni- ja esterifunktionalisoitujen NHC-kultakompleksien osalta funktionaalisuuden ei todettu koordinoituvan kultaan. Alkoholifunktionalisoitujen katalyyttien hydroksyyliyhmän koordinoitumista kultaan ei tutkittu, mutta sen todettiin kuitenkin olevan hyödyksi katalyyttisen syklin hydrolyysivaiheessa. Näiden löydösten valossa onkin syytä jatkaa uusien ja erilaisten funktionalisoitujen NHC-kultakatalyyttien tutkimusta entistä tehokkaampien katalyyttien kehittämiseksi.

Erilaisten funktionalisoitujen NHC-kulta(I)- ja kulta(III)-kompleksien välisiä eroja on hankala arvioida, sillä eri katalyytteja tutkittiin paljon erilaisissa reaktioissa. Alkoholifunktionalisoiduista

kultakatalyyteistä kulta(I)-kompleksit osoittautuivat kuitenkin hieman aktiivisemmiksi kuin vastaavat kulta(III)-kompleksit. Pyridatsiinifunktionalisoitujen katalyyttien osalta kulta(III)-kompleksi osoittautui aktiivisemmaksi kuin vastaava kulta(I)-kompleksi. Aryyli-, esteri-, oksatsoli- ja sulfonaattiryhmällä funktionalisoitujen kompleksien osalta vain vastaavien kulta(I)-kompleksien aktiivisuuksia kultakatalyysissä on tutkittu. Näin ollen olisi mielenkiintoista tietää miten vastaavat kulta(III)-kompleksit suoriutuisivat samoissa katalyysikokeissa.

7 Kokeellinen osuus

7.1 Tulokset ja tulosten tarkastelu

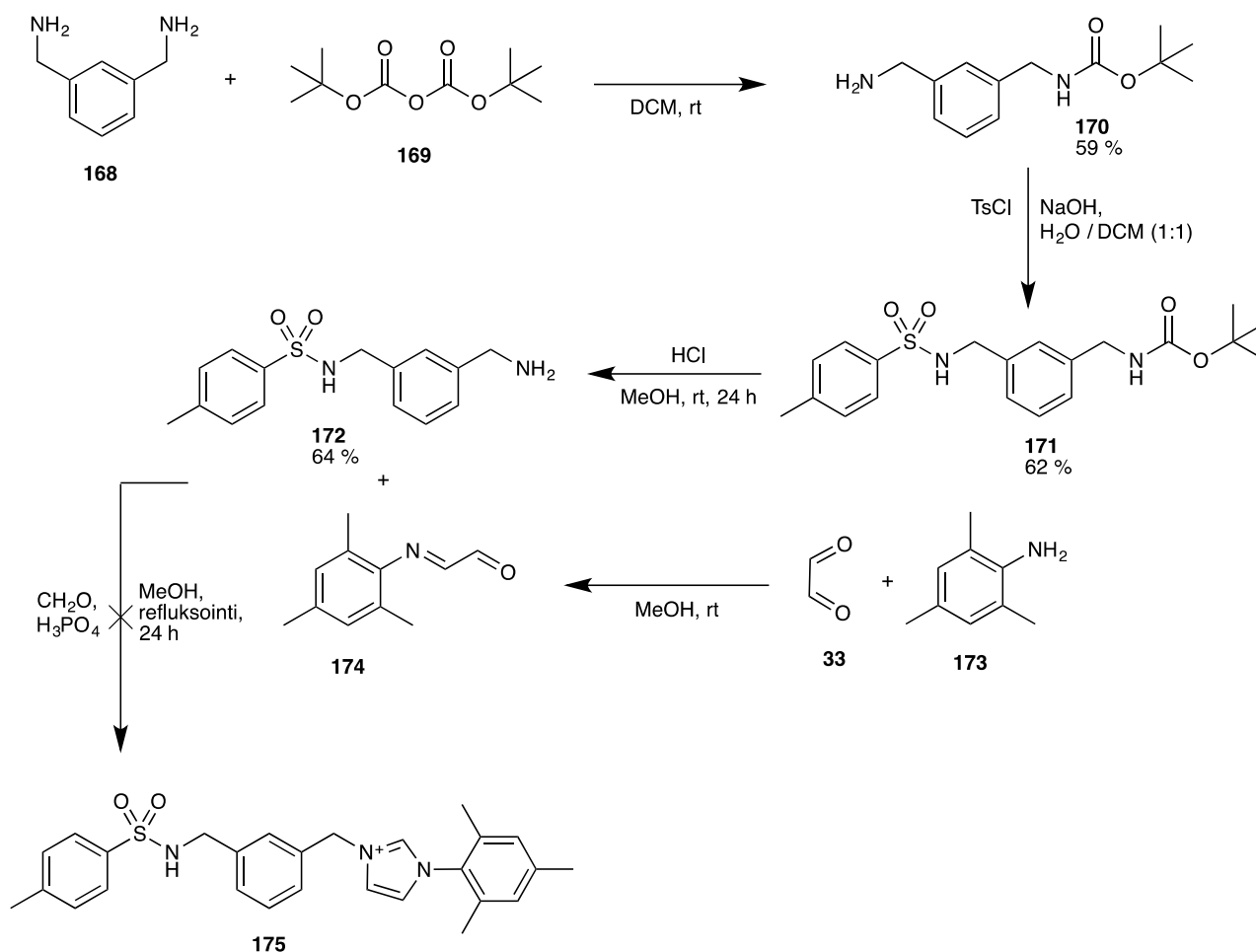
7.1.1 Ligandien synteesit

Aluksi ligandia **175** yritettiin syntetisoida kaaviossa 29 esitetyn synteesireitin mukaisesti. Diamini **168** suojattiin ensiksi Boc-ryhmällä käyttämällä di-*tert*-butyylidikarbonaattia (Boc₂O) **169**, koska tosyyliryhmän liittäminen suoraan diaminiin **168** johti molempien amiiniryhmien tosylointiin. Myös Boc-suojauksessa muodostui jonkin verran kaksi kertaa suojattua diaminiä, mutta myös haluttua tuotetta **170** muodostui 59 % saannolla. Tuotteesta mitatun ¹H-NMR-spektrin (Liite 1) siirtymät vastasivat kirjallisuudessa esitettyihin arvoihin.⁷⁴ Tähän tuotteeseen liitettiin tosyyliryhmä *p*-tolueenisulfonyylikloridia (TsCl) käyttäen, jolloin tuotteena saatiin **171** 62 % saannolla. Tuote karakterisoitiin ¹H-NMR:llä (Liite 2). Seuraavaksi Boc-suojaus poistettiin hapolla. Vapaan aminoryhmän omaavaa tuotetta **172** muodostui 64 % saannolla. Tuotteesta mitatun ¹H-NMR-spektrin (Liite 3) siirtymät vastasivat kirjallisuudessa esitettyihin arvoihin.⁷⁵ Tätä tuotetta käytettiin imidatsolisynteesiin.

Imidatsolisynteesin ensimmäisessä vaiheessa metanoliin liuotettuun 2,4,6-trimetyylianiiliiniin **173** lisättiin glyksaali **33**. Hyvin pian seokseen muodostui kirkkaankeltainen sakka, josta oletettiin intermediaatti-imiiniin **174** muodostuneen.⁷⁶ Seuraavassa vaiheessa intermediaatti-imiiniin **174** lisättiin **172**, formaldehydi (CH₂O) sekä fosforihappo (H₃PO₄) ja refluksoitii yön yli. Reaktioseos tehtiin emäksiseksi kaliumhydroksidilla (KOH). Tuote puhdistettiin silikakromatografisesti. Eluoidut tuotteet karakterisoitiin ¹H-NMR-spektroskopiolla. Spektrien perusteella ensimmäisissä fraktioissa oli reagoimatonta trimetyylianiiliiniä **173**. Seuraavien fraktioiden ¹H-spektristä (Liite 4) tunnistettiin tuotteen **172** tosyyliryhmän aromaattisten protonien signaalit 7,67 ja 7,35 ppm kohdilta ja

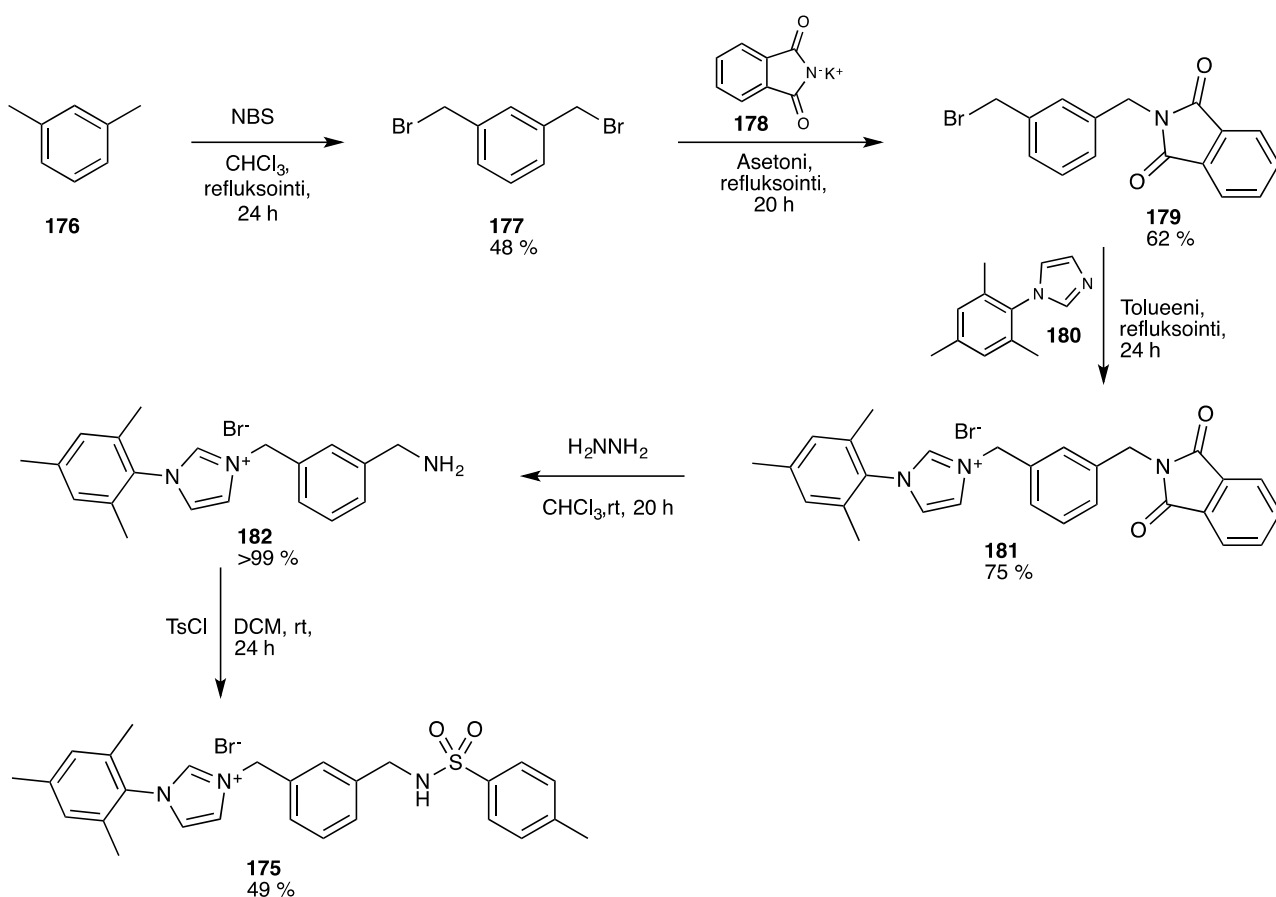
tosyyliryhmän metyylin protonien signaali 2,36 ppm kohdalta sekä molempien metyleenien signaalit 4,17 ja 3,86 ppm kohdilta. Spektristä ei kuitenkaan havaittu halutulle tuotteelle ominaisia signaaleja, kuten imidatsolirenkaan protonien tai mesityyliryhmän protonien signaaleja. Spektristä havaittiin myös muutamia tunnistamattomia signaaleja, mikä viittasi fraktioiden sisältäneen epäpuhtauksia tai hajonneita tuotteita. Koska haluttua tuotetta **175** ei nähtävästi ollut muodostunut, sen valmistamiseksi päätettiin kokeilla toista synteesireittiä.

Primäärisen amiinin **172** ja aniliinin reaktiivisuudessa saattoi olla eroa, minkä vuoksi toivottua tuotetta ei muodostunut. Myös H_3PO_4 :n lisääminen samanaikaisesti muiden lähtöaineiden kanssa saattoi laskea seoksen pH:n niin alhaiseksi, että vapaa aminoryhmä protonoitui ja suolamuodossaan se olisi ollut reagoimaton. $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{KOH}$ -seoksen vesifaasista otetusta ohutkerroskromatografia (TLC) -näytteestä ei myöskään havaittu mitään fluoresoivaa tuotetta UV-valon alla.



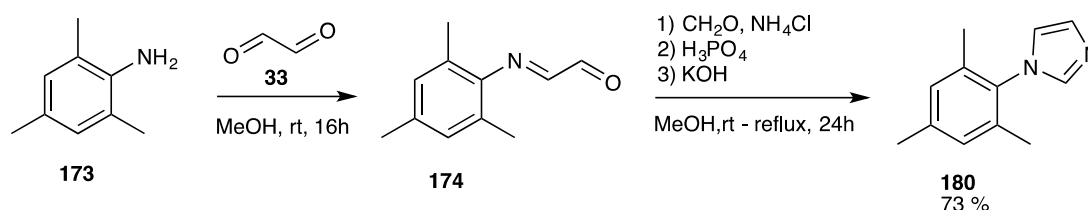
Kaavio 29. Ensimmäiseksi kokeiltu synteesireitti NHC-ligandin **175** valmistamiseksi.

Seuraavaksi ligandin **175** synteesireittiä muutettiin kaavion 30 mukaiseksi. Lähtöaineeksi valittiin *m*-ksyleeni **176**, jonka metyyliiryhmät bromattiin *N*-bromisukkinimidillä (NBS). Tuotteiksi saatiin seos, joka sisälsi kerran-, kahdesti- ja kolmesti bromattuja tuotteita. Halutun kahdesti bromatun tuotteen **177** saanto oli kromatografisen SiO₂-puhdistuksen jälkeen 48 %, mikä vastasi kirjallisuudessa esitettyä saantoa (47,3 %).⁷⁷ Tuotteesta mitattujen ¹H- ja ¹³C-NMR-signaalien siirtymät (Liitteet 5 ja 6) vastasivat kirjallisuudessa esitettyihin arvoihin.⁷⁷ Seuraavaksi yhdisteeseen **177** haluttiin liittää yksi aminoryhmä. Tämä toteutettiin Gabrielin synteesin⁷⁸ mukaisesti käyttämällä kaliumftalimidia **178** typpiprekursorina, jolloin aminoryhmä muodostui suojattuna seuraavaan synteesivaiheeseen. Tuotteen saanto oli kromatografisen puhdistuksen jälkeen 62 %, mikä oli hieman parempi kuin kirjallisuudessa esitetty saanto (55,3 %).⁷⁹ Tuotteesta mitattujen ¹H- ja ¹³C-NMR-signaalien siirtymät (Liitteet 7 ja 8) vastasivat kirjallisuudessa esitettyihin arvoihin.⁷⁹



Kaavio 30. Uusi synteesireitti ligandin **175** valmistamiseksi.

Tämän synteesireitin mukaisesti mesityyli-imidatsoli **180** syntetisoitiin erikseen ”one-pot”-reaktiossa kaavion 31 mukaisesti. Mesityylianiiliiniin **173** lisättiin glyoksaali **33**, jolloin kirkkaan keltainen sakka muodostui. Näin ollen oletettiin intermediaatti-imiinin **174** muodostuneen. Tähän lisättiin formaldehydi, NH₄Cl ja H₃PO₄ ja refluksoitiin. Kromatografisen (SiO₂) puhdistuksen jälkeen tuotteen **180** saanto oli 72 %, mikä vastasi hyvin kirjallisuusarvoa (73 %).⁸⁰ Tuotteesta mitattujen ¹H- ja ¹³C-NMR-signaalien siirtymät (Liitteet 9 ja 10) vastasivat kirjallisuudessa esitettyihin arvoihin.⁸¹



Kaavio 31. 1,3,5-trimetyylifenyyli-imidatsolin **180** synteesikaavio.

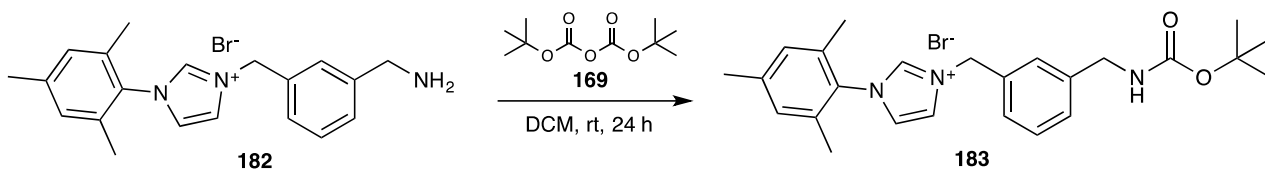
Imidatsoli **180** liitettiin ksyleenijohdannaisiin **179** substituomalla metyyliiryhmän bromi, jolloin tuotteena saatiin imidatsoliumsuolaa **181**. Tuote oli liukenematon tolueeniin, minkä vuoksi se oli helppo eristää suodattamalla. Tuotteesta mitatusta ¹H-NMR-spektristä (Liite 11) havaittiin molempien lähtöaineiden ominaiset signaalit oikeassa suhteessa. Substituoinnin myötä imidatsoliumtyyppeen liitetyn metyleenin signaali siirtyi 4,45 ppm:stä 5,95 ppm:ään. Myös imidatsoliumrenkaan tyyppien välisen hiilen protonin signaali siirtyi 6,88 ppm:stä 10,50 ppm:ään sekä vierekkäisten hiilten protonien signaalit siirtyivät 7,22 ja 7,42 ppm:stä vastaavasti 7,20 ja 7,69 ppm:ään. ¹H-NMR-spektrin perusteella tuote oli tarpeeksi puhdas käytettäväksi seuraavaan reaktioon sellaisenaan. Myös ¹³C-NMR-spektristä (Liite 12) havaittiin odotettu määrä (21 kpl) hiilisignaaleja. Tuotteen saanto (75 %) oli melko hyvä. Osa tästä tuotteesta säästettiin metallointia varten.

Seuraavassa vaiheessa tuotteen **181** ftalimidiryhmä poistettiin hydratsiinia käyttäen. Ftalimidin pilkkoutumistuote, ftalyylihydratsiini, oli liukenematon kloroformiin, joten se saatiin helposti poistettua suodattamalla. Haluttu tuote **182** eristettiin haihduttamalla liuotin suodatteesta. Saanto oli likimain kvantitatiivinen. Tuotteesta mitatusta ¹H-NMR-spektristä (Liite 13) havaittu *N*-alkyyliftaaliimidille ominaisten multipliettien signaalien häviäminen 7,83–7,70 ppm:n kohdalta viittasi vapaan aminoryhmän sisältävän tuotteen muodostumiseen. Myös *N*-alkyyliftaaliimidin puoleisen

metyleenin signaali siirtyi 4,82 ppm:stä 3,88 ppm:ään vapaan aminoryhmän muodostumisen myötä. ^{13}C -NMR-spektristä (Liite 14) havaittiin odotettu määrä (17 kpl) hiilisignaaleja. Tuote oli ^1H -NMR-spektrin perusteella tarpeeksi puhdas käytettäväksi seuraavaan vaiheeseen sellaisenaan.

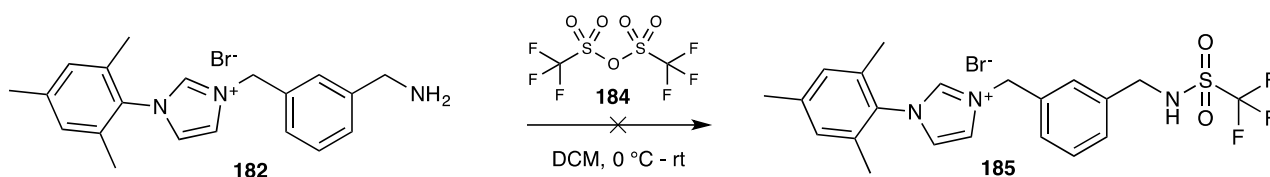
Vapaan aminoryhmän omaavaan imidatsoliumsuolaan **182** pyrittiin liittää muutama erilainen suojaryhmä, jotta saataisiin variaatiota ligandin käsivarteen ja siten verrattua eri funktionaalisuuksien tuomia vaihteluita vastaavien kultakatalyyttien aktiivisuuteen. Ensiksi vapaa amiini suojattiin TsCl:lla kaavion 30 mukaisesti. TsCl:a sai olla reilusti ylimäärin ja silloinkin tosyloitua tuotetta **175** muodostui vain 49 % saannolla. Emäksenä reaktiossa käytettiin kaliumkarbonaattia (K_2CO_3) neutraloimaan syntynyttä HCl:a. ^1H - ja ^{13}C -NMR-spektrien (Liitteet 15 ja 16) perusteella oikea tuote oli muodostunut. ^1H -NMR-spektristä havaittiin *p*-tolueeniryhmän protoneille ominaiset duplettisignaalit 7,81–7,78 ppm ja 7,22–7,19 ppm:n kohdilta sekä *p*-tolueeniryhmän metyylin protoneille ominainen singlettisignaali 2,37 ppm:n kohdalta. Vapaan aminoryhmän puoleisen metyleenin protonien signaali puolestaan siirtyi 3,88 ppm:stä 4,06 ppm:ään, viitaten Ts-ryhmän kiinnittymisen siihen. ^{13}C -NMR-spektristä havaittiin myös odotettu määrä (22 kpl) hiilisignaaleja.

Tuotteen **182** vapaan aminoryhmän Boc-suojaus toteutettiin Boc_2O :lla (**169**), kaavion 32 mukaisesti. Boc-suojattua tuotetta **183** muodostui 63 % saannolla. Saantoa oltaisiin ehkä saatu parannettua käyttämällä Boc_2O :a **169** ylimäärin, sekä mahdollisesti myös lisäämällä emästä, esimerkiksi K_2CO_3 :a, reaktioseokseen. ^1H -NMR-spektristä (Liite 17) havaittiin Boc-ryhmän kolmen kemiallisesti identtisten metyylien protoneille ominainen singlettisignaali 1,41 ppm:n kohdalta. Vapaan aminoryhmän puoleisen metyleenin protonien signaali puolestaan siirtyi 3,88 ppm:stä 4,27 ppm:ään, viitaten Boc-ryhmän kiinnittymisen siihen. ^{13}C -NMR-spektristä (Liite 18) havaittiin myös odotettu määrä (20 kpl) hiilisignaaleja.



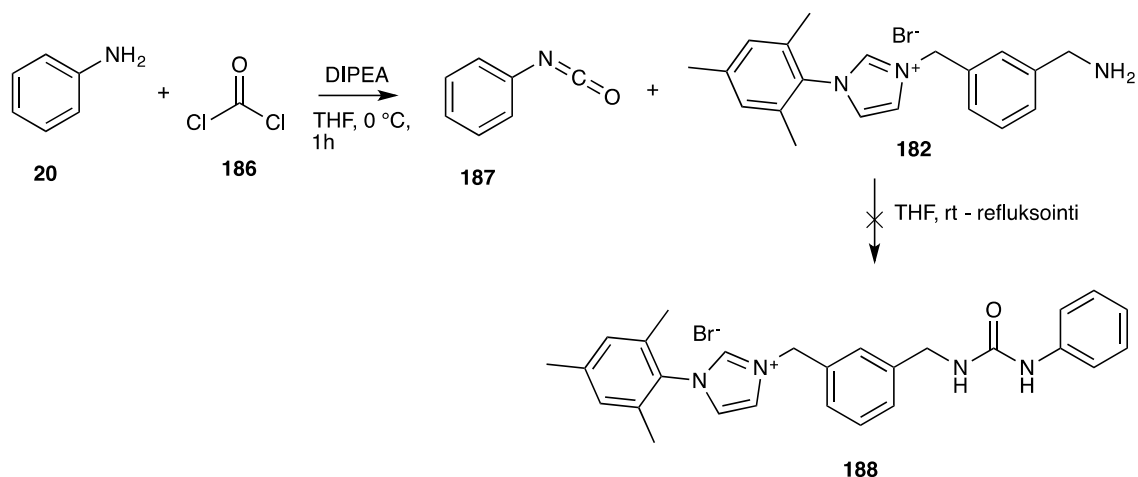
Kaavio 32. Boc-suojatun ligandin **183** synteesikaavio.

Imidatsoliumsuolaan **182** yritettiin liittää trifluorometyylisulfonaatti (Tf) -ryhmä (Kaavio 33), mikä kuitenkin epäonnistui. Vaikka trifluorometyylisulfonylianhydridi **184** lisättiin reaktioseokseen 0 °C:ssa, se saattoi reagoida lähtöaineen kanssa niin kiivaasti, että tämä hajosi. Näin pystyi ainakin mitatusta ¹H-NMR-spektristä päätellä, sillä se sisälsi monta ylimääräistä tunnistamatonta signaalia mahdollisten lähtöainesignaalien läheisyydestä. Reaktion voisi mahdollisesti toteuttaa vielä kylmemmissä olosuhteissa.



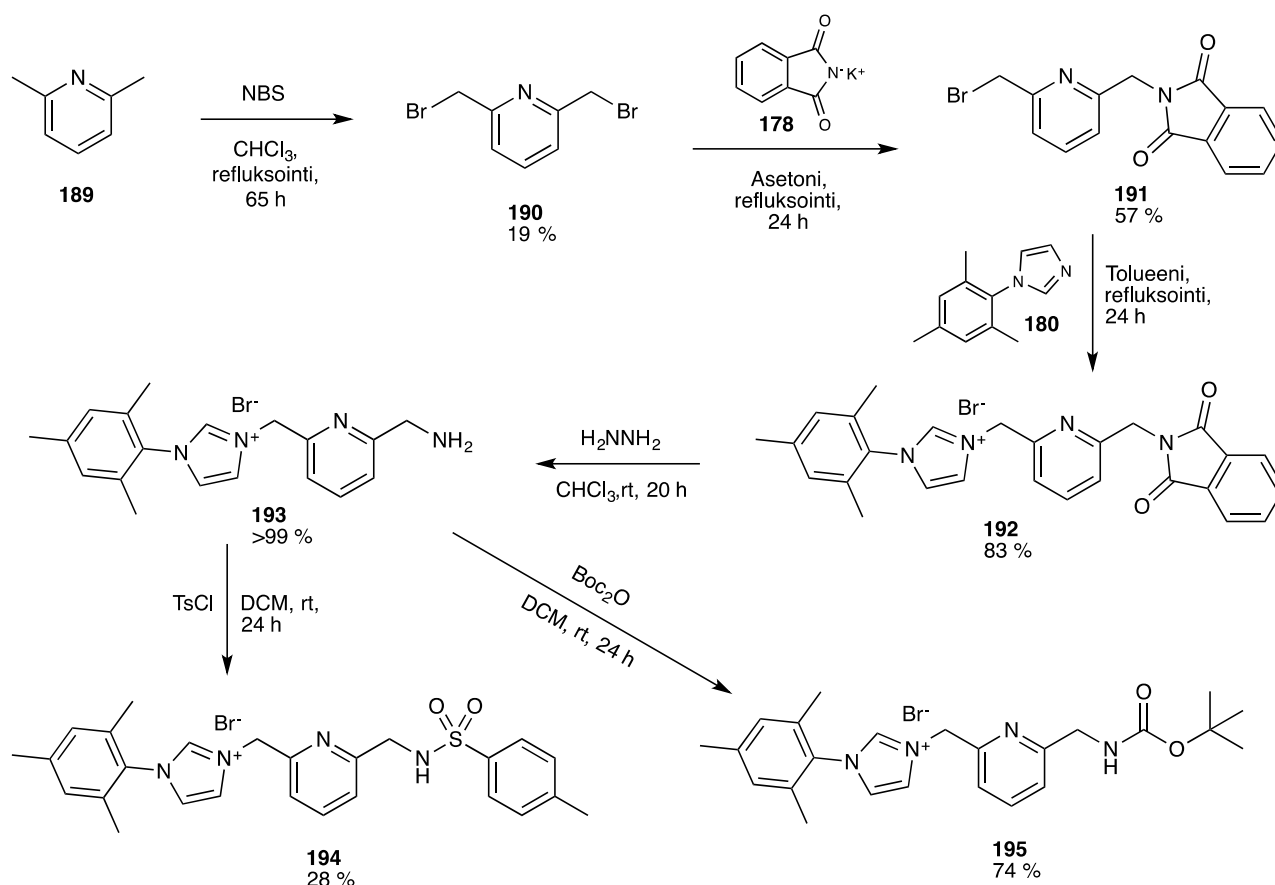
Kaavio 33. Tf-ryhmällä suojatun ligandin **185** synteesikaavio.

Imidatsoliumsuolan **182** käsivarteen haluttiin myös liittää ureafunktionaalisuus. Se toteutettiin ”one-pot” reaktiona kaavion 34 mukaisesti. Kuivaan THF:iin lisättiin aniliini ja DIPEA 0 °C:ssa argonin alla. Seoksen jäähdyttyä karbonyylikloridi **186** lisättiin ja sekoitettiin 0 °C:ssa tunnin ajan. Tällöin olisi pitänyt muodostua fenyylisoyanaatti **187**. Imidatsoliumsuola **182** liuotettiin kuivaan THF:iin, johon se liukeni heikosti. Tähän liuokseen lisättiin fenyylisoyanaattiliuos ja sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Reaktiota seurattiin TLC:llä, eikä se ollut edennyt loppuun asti yön aikana. Reaktioseosta refluksoitettiin seuraavaan päivään asti, mutta reaktio ei edelleenkään ollut edennyt loppuun asti. Reaktio pysäytettiin vettä lisäämällä. Tällöin imidatsoliumsuola kulkeutui vesifaasiin, mutta ¹H-NMR-spektrin perusteella se sisälsi pelkkää lähtöaineena käytettyä imidatsoliumsuolaa **182**. Lisäksi reaktioseokseen oli myös muodostunut jokin muu veteen tai DCM:iin liukenematon kiinteä aine, joka *d*₆-DMSO:ssa mitatun ¹H-NMR-spektrin perusteella tulkittiin difenyylireaksi. Tämä on tulkittavissa siten, että fenyylisoyanaatti ei reagoinut reaktiossa imidatsoliumsuolan kanssa, vaan ylöstyöskentelyssä veden kanssa. Yksi syy reaktion epäonnistumiseen oli mahdollisesti lähtöaineen **182** huonoliukoisuus THF:iin, jolloin se ei reagoinut fenyylisoyanaatin kanssa. Tämä olisi ehkä voinut olla korjattavissa lisäämällä seokseen liuotinta, johon imidatsoliumsuola olisi liuennut, esimerkiksi DCM:a.



Kaavio 34. Ureafunktionalisuuden liittäminen tuotteeseen **182**.

Pyridiinipohjaiset ligandit **194** ja **195** syntetisoitiin saman kaavan mukaisesti kuin *m*-ksyleenipohjaiset ligandit (Kaavio 35). 2,6-Dimetyylipyridiini **189** bromattiin NBS:llä, jolloin saatiin kerran-, kahdesti- ja kolmesti bromattuja tuotteita sisältävä seos. Halutun kahdesti bromatun tuotteen **190** saanto oli melko huono, 19 %. Tuotteesta mitattujen ^1H - ja ^{13}C -NMR-spektrien signaalien siirtymät (Liitteet 19 ja 20) vastasivat kirjallisuudessa esitettyihin arvoihin.⁸² Aminoryhmän liittäminen kahdesti bromattuun tuotteeseen **190** toteutettiin tässäkin tapauksessa Gabrielin synteesin mukaisesti. Tuotetta **191** muodostui 57 % saannolla, mikä oli huomattavasti parempi kuin kirjallisuudessa esitetty saannot (39 ja 47 %).^{83,84} Tuotteesta mitatut ^1H - ja ^{13}C -NMR-spektrien signaalit (Liitteet 21 ja 22) vastasivat kirjallisuudessa esitettyjä arvoja.⁸³



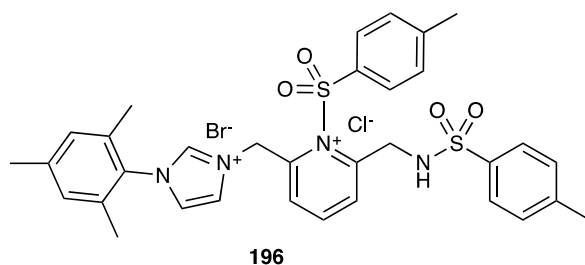
Kaavio 35. Pyridiinipohjaisten ligandien **194** ja **195** synteesireitit.

Seuraavassa vaiheessa imidatsoliumsuolaa **192** muodostui 83 % saannolla. Myös tämä tuote oli liukenematon tolueeniin, minkä vuoksi se oli helppo eristää suodattamalla. ^1H -NMR-spektristä (Liite 23) havaittiin molemmista lähtöaineista peräisin olevat signaalit oikeassa suhteessa. Imidatsoliumtyyppeen liittyneen mesityleenin protonien signaali siirtyi 4,46 ppm:stä 6,08 ppm:ään. Myös imidatsoliumtyppien välisen hiilen protonin signaali siirtyi ppm:stä 10,31 ppm:ään ja imidatsoliumrenkaan vierekkäisten hiilten protonien signaalit siirtyivät 7,22 ja 7,42 ppm:stä 7,75 ja 7,94 ppm:ään. ^{13}C -NMR-spektristä (Liite 24) havaittiin odotettu määrä (18 kpl) hiilisignaaleja. ^1H -NMR:n perusteella tuote oli tarpeeksi puhdas käytettäväksi sellaisenaan seuraavaan vaiheeseen.

Ftalimidiryhmä poistettiin hydratsiinia käyttäen ja vapaan aminoryhmän omaavaa tuotetta **193** saatiin lähes kvantitatiivinen määrä. Tuotteesta mitatusta ^1H -NMR-spektristä (Liite 25) havaittu *N*-alkyyliptaali-imidille ominaisten multipliettien signaalien häviäminen 7,87 – 7,75 ppm:n kohdalta viittasi vapaan aminoryhmän sisältävän tuotteen muodostumiseen. Myös *N*-alkyyliptaali-imidin puoleisen metyleenin signaali siirtyi 4,98 ppm:stä 3,95 ppm:ään vapaan aminoryhmän

muodostumisen myötä. ^{13}C -NMR-spektristä (Liite 26) havaittiin odotettu määrä (16 kpl) hiilisignaaleja). ^1H -NMR-spektrin perusteella tuote oli tarpeeksi puhdas käytettäväksi sellaisenaan seuraavaan vaiheeseen.

Aluksi tosyyliryhmän liittäminen imidatsoliumsuolaan **193** tuotti ongelmia. Koska TsCl:a käytettiin ylimäärin ja kaikki lisättiin kerralla reaktioseokseen, tulkittiin ^1H -NMR:n perusteella, että kahdesti tosyloituja tuotteita oli mahdollisesti muodostunut. Yhdessä tapauksessa (**196**) toinen tosyyliryhmä oli mahdollisesti koordinoitunut pyridiinin tyypeen (Kuva 15), sillä ^1H -NMR-spektristä (Liite 27) tosyyliryhmälle havaittiin kahdet eri signaalit. Näytteiden ^1H -NMR-spektrien aromaattisella alueella signaalit menivät osittain päällekkäin, joten tarkkoja tulkintoja ei pystytty tehdä. Haluttua tuotetta **194** saatiin kuitenkin lopulta syntetisoitua lisäämällä reaktioseokseen yksi ekvivalentti TsCl:a kuuden tunnin aikana. ^1H -NMR-spektristä (Liite 28) havaittiin tosyyliryhmän aromaattisille protoneille ominaiset duplettisignaalit 7,76 ja 7,19 ppm kohdilta sekä tosyyliryhmän metyylin protoneille ominainen singlettisignaali 2,37 ppm kohdalta. Vapaan aminoryhmän puoleisen metyleenin signaali siirtyi 3,95 ppm:stä 4,12 ppm:ään. ^{13}C -NMR-spektristä (Liite 29) havaittiin odotettu määrä (20 kpl) hiilisignaaleja. Kromatografisen (SiO_2) puhdistuksen jälkeen tuotteen saanto oli 28%.

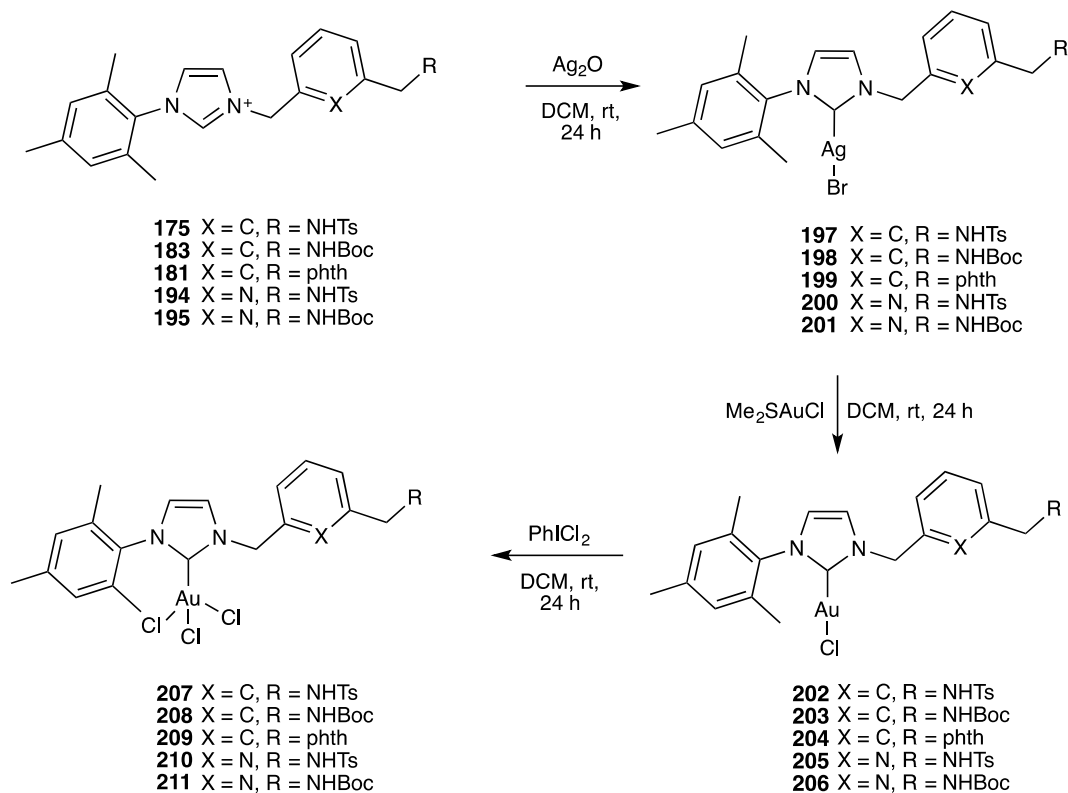


Kuva 15. Mahdollisesti muodostunut kaksi kertaa tosyloitunut ligandi **196**.

Imidatsoliumsuolaan **193** liitettiin myös Boc-suojaryhmä. Se toteutettiin reagoittamalla imidatsoliumsuolaa **193** Boc_2O :n **169** kanssa DCM:ssa yön yli, jolloin tuotteena saatiin **195** 74% saannolla (Kaavio 35). Tuotteesta mitatusta ^1H -NMR-spektristä (Liite 30) havaittiin Boc-ryhmälle ominaiset kolmen kemiallisesti identtisten metyylin protonien signaalit 1,45 ppm:n kohdalta. Myös vapaan aminoryhmän puoleisen metyleenin protonien signaali siirtyi 3,95 ppm:stä 4,40 ppm:ään, viitaten Boc-ryhmän liittymiseen. ^{13}C -NMR-spektristä (Liite 31) havaittiin myös odotettu määrä (19 kpl) hiilisignaaleja.

7.1.2 Metallointireaktiot

Kulta(I)-kompleksit valmistettiin Lin *et al.* kehittämän hopeaoksidimenetelmän mukaisesti.⁵¹ Ligandit **175**, **181**, **183**, **194** ja **195** metalloitiin vastaaviksi hopeakomplekseiksi **197–201** Ag₂O:a käyttäen. Vastaavat kulta(I)-kompleksit **202–206** valmistettiin transmetalloimalla hopeakompleksit **197–201** käyttämällä Me₂SAuCl:a kultaprekursorina. Katalyysikokeita varten osa kulta(I)-komplekseista hapetettiin PhICl₂:lla vastaaviksi kulta(III)-komplekseiksi **207–211** (Kaavio 36). Kultakompleksien valmistus sujui pääosin hyvillä saannoilla (91–99 %) paria poikkeusta lukuun ottamatta. Yleisesti ottaen kaikkien katalyyttien ¹H-NMR spektreistä (Liitteet 32–40) havaittiin suojattujen tyyppien protonien signaalit triplettinä ja viereisten metyleenien protonien signaalit dupletteina. Tämä oli tulkittavissa siten, että ligandien käsivarsien tyypet eivät olleet koordinoituneina kultaan. NHC-ligandin sulfonamidifunktionaalisuus yritettiin deprotonoida ja näin ollen saada tyyppi koordinoitumaan kultaan lisäämällä joko NaHCO₃:a (natriumvetykarbonaatti) tai K₂CO₃:a kompleksia **207** sisältävään liuokseen. NaHCO₃:n lisäyksen seurauksena muutosta ei havaittu NMR:llä. K₂CO₃:n lisäys johti todennäköisesti kompleksin hajoamiseen, sillä ¹H-NMR-spektriä oli mahdotonta tulkita todella leveiden signaalien takia.



Kaavio 36. Kulta(I)- ja kulta(III)-kompleksien synteesikaaviot.

Ksyleenipohjainen kulta(I)-kompleksi **202** osoittautui hyvin heikkoliukoiseksi yleisimpiin deuteroituihin liuottimiin, kuten CD_2Cl_2 , CDCl_3 , d_6 -DMSO:iin, sekä asetoniin, mikä vaikeutti tuotteen karakterisointia. Tuotteen ollessa jossain määrin liukoinen CDCl_3 :n ^1H -NMR:llä havaittiin tuotteeksi tulkittavia signaaleja, jotka olivat kuitenkin huomattavasti leveämpiä kuin muiden kompleksien tapauksessa. Tunnistettavissa olevat signaalit olivat esimerkiksi metyleenien signaalit 4,58 ja 4,22 ppm kohdilta, mesityyliryhmän *para*-asemassa sijaitsevan metyylin protonien ja sulfonyyliryhmän metyylin protonien signaalit 2,40 ja 2,41 ppm kohdilta sekä mesityylin *orto*-asemissa sijaitsevien metyylien protonien signaali 2,06 ppm kohdalta. Kompleksi **202** vaikutti myös melko epästabiililta koska liuotettuna siihen muodostui melko nopeasti ruskeaa sakkaa, oletettavasti metallisia kultananopartikkeleita, viitaten kultakompleksin hajoamiseen.

Sen sijaan suoraan kulta(III):ksi hapetettu tuote **207** osoittautui stabiiliksi. Sillä ei ilmennyt liukoisuusongelmia ja se oli myös helppo karakterisoida NMR-spektroskooppisesti. Kompleksin **207** ^1H spektrin signaalit eivät siirtyneet merkittävästi **175**:n spektriin verrattuna, mutta imidatsoliumrenkaan vierekkäisten hiilten protonien signaalit olivat muuttuneet tripleteistä dupleteiksi ja tyyppien välisen hiilen protonin signaali oli hävinnyt. Tämä oli tulkittavissa siten, että kulta oli kiinnittynyt imidatsoliumrenkaaseen. Sama ilmiö havaittiin myös muiden ligandien (**203–207** ja **209–211**) kompleksoitumisen myötä.

Kompleksia **208** ei saatu puhdistettua kiteyttämällä DCM:heksaani:sta, minkä vuoksi sitä yritettiin puhdistaa Al_2O_3 -pylväskromatografian avulla. Eluotaessa Al_2O_3 -pylväs muuttui heti lilanruskeaksi, mikä viittasi kultakompleksin hajoamiseen. Eluoidusta tuotteesta mitattua ^1H -NMR-spektriä oli hankala tulkita, sillä aromaattisella alueella havaittiin paljon päällekkäisiä signaaleja ja muiden mahdollisesti tunnistettavien signaalien läheisyydessä havaittiin runsaasti ylimääräisiä signaaleja. Tämäkin osaltaan vahvisti epäilyä kompleksin hajoamista.

7.1.3 Katalyyssikokeet

7.1.3.1 Fenolisynteesi

Ensimmäisessä tutkimusvaiheessa kulta(I)- **202–206** ja kulta(III)-kompleksien **207–211** katalyyttistä aktiivisuutta tutkittiin 5-metyyli-1,3-dihydro-2-bentsofuran-4-olin **17** synteesissä. Tässä kulta katalysoi alkynyylifuraanin **14** intramolekulaarisen toisiintumisen fenoliksi **17**. Katalysoidun toisiintumisen reaktiokaavio sekä katalyydin tulokset on esitetty taulukossa 1. Reaktiot suoritettiin joko NMR-putkissa CD₂Cl₂:ssa tai koeputkissa normaalissa DCM:ssa, jolloin DCM haihdutettiin ja jäljelle jääneet tuotteet liuotettiin CDCl₃:iin ennen NMR-mittauksia. Konversiot ja saannot määritettiin mitatuista ¹H-NMR-spektreistä (Liitteet 41–52) pääosin käyttämällä 1,3,5-trimetoksibentseeniä sisäisenä standardina. Parissa tapauksessa tarkasteltiin tuotteiden ja lähtöaineen suhdetta konversioiden ja saantojen määrittämiseksi.

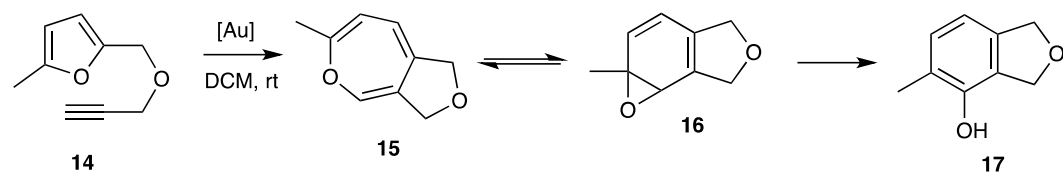
Fenolisynteesissä **202**:n aktiivisuutta tutkittiin 0,5 mol% ja 1,0 mol%:lla, mutta se ei osoittautunut aktiiviseksi katalyytiksi (Taulukko 1, kohdat 1-2). Kompleksin **207** aktiivisuutta tutkittiin ensiksi 0,25 mol%:n lisäyksellä. Reaktio suoritettiin NMR-putkessa ja ¹H-spektrit mitattiin 4,5, 23 ja 46 h jälkeen. Fenolin **17** saannot olivat vastaavasti 5 %, 16 %, 22 % ja intermediaatin **16** saannot 18 %, 13 % ja 8 % (Taulukko 1, kohdat 3-5). Vastaavat konversiot olivat 30 %, 55 % ja 39 %. Neljän ja puolen tunnin jälkeen NMR-putkessa oli havaittavissa ruskeaa sakkaa, viitaten metallisiin kultananopartikkeleihin, joten on mahdollista, että nekin toimivat katalyyttisesti. Kompleksin **207** määrän ollessa 1,0 mol%:a fenolia **17** muodostui 72 h aikana 51 % saannolla (Taulukko 1, kohta 6). ¹H-NMR-spektrin perusteella intermediaattia **16** ei ollut enää jäljellä reaktiossa.

Lopuissa fenolisynteesin katalyyssitutkimuksissa kutakin kompleksia käytettiin 1,0 mol%:n verran. Boc-suojaryhmällä varustettu katalyytti **203** ei ollut lainkaan aktiivinen fenolisynteesissä (Taulukko 1, kohta 7). Kompleksia **208** ei tutkittu tässä reaktiossa. Katalyytillä **204** konversioksi määritettiin 50 %, fenolin **17** saannoksi 7 % ja intermediaatin **16** saannoksi 15 % (Taulukko 1, kohta 8). Kompleksi **209** osoittautui aktiivisemmaksi kuin vastaava kulta(I)-kompleksi. Vuorokauden reaktioajalla konversio oli 53 %, fenolin **17** saanto 30 % ja intermediaatin saanto 23 % (Taulukko 1, kohta 9). ¹H-NMR-spektristä ei havaittu intermediaattia **16** enää 72 h jälkeen ja fenolin **17** saanto oli tuolloin 77 % (Taulukko 1, kohta 10).

Myös pyridiinipohjaisen kompleksin **205** aktiivisuus jäi heikoksi tässä reaktiossa. Intermediaatin **16** saanto oli 24 h jälkeen 2 % ja fenolin **17** saanto 5 % (Taulukko 1, kohta 11). Konversioksi määritettiin 10 %. ¹H-NMR-spektrissä näkyvä imidatsoliumrenkaan tyyppien välisen hiilen protoniin viittaava signaali n. 10 ppm kohdalla oli tulkittavissa siten, että kulta oli irtautunut ligandista ja katalyytti hajonnut ainakin osittain. Vastaava kulta(III)-kompleksi **210** osoittautui aktiivisemmaksi, vaikka konversio jäikin keskinkertaiseksi (56 %). Fenolia **17** muodostui 47 % saannolla ja intermediaattia **16** 8 % saannolla (Taulukko 1, kohta 12).

Tämäkin Boc-suojaryhmällä varustettu katalyytti **206** osoittautui täysin inaktiiviseksi fenolisynteesissä (Taulukko 1, kohta 13). Ruskeasta sakasta, oletettavasti metallisista kultananopartikkeleista, päätellen katalyytti oli hajonnut reaktion aikana. Vuorokaudessa kompleksilla **211** fenolia **17** muodostui 71 % saannolla, eikä ¹H-NMR-spektrin perusteella intermediaattia **16** ollut enää siinä vaiheessa jäljellä (Taulukko 1, kohta 14). Saanto ei noussut 72 h reaktioajalla juuri ollenkaan (72 %), eikä intermediaattia **16** havaittu tuolloinkaan (Taulukko 1, kohta 15). Konversio oli kuitenkin 90 % ja ¹H spektristä havaittiin 5,01 ppm:n kohdalta tunnistamaton signaali.

Taulukko 1. Fenolisynteesin reaktiokaavio ja katalyysitulokset. ^a

						
#	Katalyytti	Määrä (mol %)	Konversio (%) ^d	16 (%) ^d	17 (%) ^d	Aika (h)
1	202	0,5	<1	<1	<1	24
2	202	1,0	<1	<1	<1	24
3 ^b	207	0,25	30	18	5	4,5
4 ^b	207	0,25	55	13	16	23
5 ^b	207	0,25	39	8	22	46
6 ^{b, c}	207	1,0	51	<1	51	72
7 ^c	203	1,0	<1	<1	<1	24
8	204	1,0	50	15	7	72
9	209	1,0	53	23	30	24
10	209	1,0	81	<1	77	72
11	205	1,0	10	2	5	24
12	210	1,0	56	8	47	24
13	206	1,0	<1	<1	<1	24
14	211	1,0	71	0	71	24
15	211	1,0	90	0	72	65

^a Reaktio-olosuhteet: Akynyylifuraania **14** (20 µl, 0,13 mmol), [Au]:a 1,0 mol % ja DCM:a (0,6 ml) sekoitettiin 24–72 h huoneenlämmössä. Sisäinen standardi lisättiin ennen ¹H-NMR-mittauksia.

^b Liuottimena käytettiin CD₂Cl₂:a.

^c Sisäistä standardia ei käytetty. Saannot määritettiin vertaamalla tuotteiden ja lähtöaineen suhdetta.

^d Määritettiin mitatuista ¹H-NMR-spektreistä käyttämällä 1,3,5-trimetoksibentseeniä sisäisenä standardina.

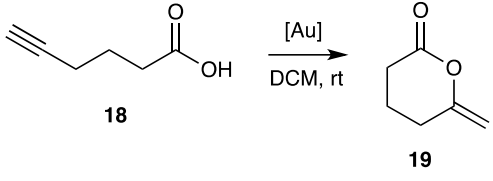
7.1.3.2 Laktonisointireaktio

Toiseksi katalyysireaktioksi valittiin 5-heksyynihapon **18** laktonisointireaktio, sillä sen oletettu mekanismi on yksinkertaisempi kuin fenolisynteesin mekanismi. Reaktion yhtälö sekä katalyysitulokset on esitetty alla olevassa taulukossa 2. Reaktiot suoritettiin joko NMR-putkissa CD_2Cl_2 :ssa tai koeputkissa normaalissa DCM:ssa, jolloin DCM haihdutettiin ja jäljelle jääneet tuotteet liuotettiin CDCl_3 :iin ennen NMR-mittauksia. Konversiot ja saannot määritettiin mitatuista ^1H -NMR-spektreistä (Liitteet 53–57) pääosin käyttämällä 1,3,5-trimetoksibentseeniä sisäisenä standardina. Parissa tapauksessa tarkasteltiin tuotteiden ja lähtöaineen suhdetta konversioiden ja saantojen määrittämiseksi. ^1H -NMR-spektrien perusteella reaktiotuotteena saatiin pääasiassa ainoastaan laktonisointituotetta **19**. Kompleksia **203** ei tutkittu tässä reaktiossa aikaisemmin mainituista syistä.

Kompleksin **207** aktiivisuus 0,25 mol%:lla jäi olemattomaksi vajaan vuorokauden reaktioajalla (Taulukko 2, kohta 1). Katalyytin aktiivisuutta tutkittiin myös 2,0 mol %:lla, jolloin havaittiin pientä aktiivisuutta. Tällöin laktonisointituotetta **19** muodostui 26 % saannolla 72 h aikana (Taulukko 2, kohta 2). Katalyytin **203** määrän ollessa 2,0 mol%:a tuotetta **19** muodostui vajaan vuorokaudessa 54 % saannolla (Taulukko 2, kohta 3). Kompleksin **204** sekä muiden katalyyttien aktiivisuutta tutkittiin tästä edespäin 1,0 mol%:lla. Kompleksin **204** aktiivisuus jäi heikoksi, laktonisointituotteen **19** saanto oli vain 2,1 % 72 h reaktioajalla (Taulukko 2, kohta 4). Vastaava kulta(III)-kompleksi **209** osoitti hieman korkeampaa aktiivisuutta. Tällöin laktonisointituotetta **19** muodostui 32 % saannolla 72 h reaktioajalla (Taulukko 2, kohta 5).

Pyridiinipohjaisella katalyytillä **205** laktonisointituotetta **19** muodostui 65 % saannolla 24 h reaktioajalla (Taulukko 2, kohta 6). Vastaavalla kulta(III)-kompleksilla **210** laktonisointituotteen **19** saanto jäi vain 23 %:iin 24 h reaktioajalla (Taulukko 2, kohta 7). Kompleksin **206** aktiivisuus laktonisointireaktiossa oli olematon. Tuotetta muodostui alle prosentin saannolla 24 h reaktioajalla (Taulukko 2, kohta 8). Myös vastaava kulta(III)-kompleksi **211** oli heikosti aktiivinen, 65 tunnin reaktioajalla laktonisointituotetta muodostui vain 10 % saannolla (Taulukko 2, kohta 9).

Taulukko 2. Laktonisointireaktion kaavio ja katalyyysitulokset. ^a

					
#	Katalyytti	Määrä (mol %)	Konversio (%) ^d	19 (%) ^d	Aika (h)
1 ^b	207	0,25	<1	<1	22
2 ^{b, c}	207	2,0	26	26	72
3 ^{b, c}	203	2,0	54	54	20
4	204	1,0	2	2	72
5	209	1,0	- ^e	32	72
6	205	1,0	- ^e	65	24
7	210	1,0	- ^e	23	24
8 ^b	206	1,0	<1	<1	24
9	211	1,0	- ^e	10	65

^a Reaktio-olosuhteet: 5-Heksyynihappoa **18** (20 µl, 0,18 mmol), [Au]:a 0,25–1,0 mol % ja DCM:a (0,6 ml) sekoitettiin 20–72 h huoneenlämmössä. Sisäinen standardi (1,3,5-trimetoksibentseeni) lisättiin ennen ¹H-NMR-mittauksia.

^b Liuottimena käytettiin CD₂Cl₂:a.

^c Sisäistä standardia ei käytetty. Saannot määritettiin vertaamalla tuotteiden ja lähtöaineen suhdetta.

^d Määritettiin integroimalla signaalit ¹H-NMR-spektreistä käyttämällä 1,3,5-trimetoksibentseeniä sisäisenä standardina.

^e Konversiota ei voitu määrittää, sillä tuotteen tai mahdollisten epäpuhtauksien tai muiden tuotteiden signaaleja menevät lähtöainesignaalien kanssa päällekkäin.

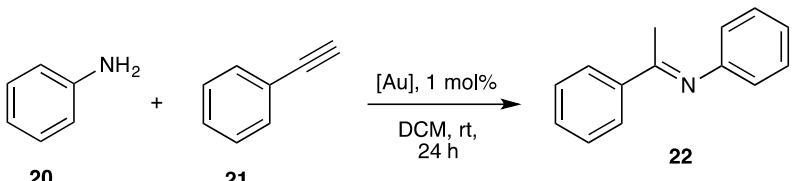
7.1.3.3 Imiinisynteesi

Imiinisynteesin reaktiokaavio, reaktioiden olosuhteet sekä katalyyysien tulokset on esitetty taulukossa 3. Komplekseja **202** ja **208** ei tutkittu tässäkään reaktiossa. Imiinisynteesissä kaikkien katalyyysikokeiden reaktioaika oli 24 h ja kutakin katalyyttiä lisättiin 1,0 mol%:n verran. Kaikki reaktiot suoritettiin koeputkissa, jolloin liuottimena käytettiin DCM:a. Näin ollen liuotin haihdutettiin ja tuotteet liuotettiin CDCl₃:iin ennen ¹H-NMR-mittauksia. Lähtöaineista fenyyliaesityleeni oli hyvin haihtuvaa ja aniliinin ¹H-NMR-signaalit menivät fenyyliaesityleenin kanssa päällekkäin, joten konversioita ei määritetty. Saannot määritettiin mitatuista ¹H-NMR-spektreistä (Liitteet 58–61) käyttämällä 1,3,5-trimetoksibentseeniä sisäisenä standardina.

Imiinisynteesissä kaikkien katalyyttien aktiivisuudet jäivät melko heikoiksi tai ne eivät olleet aktiivisia lainkaan. Kompleksilla **207** imiiniä **22** muodostui 11 %:n saannolla (Taulukko 3, kohta 1). Kompleksi **203** näytti hajoavan pian sen liuottamisen jälkeen, sillä ruskeaa sakkaa havaittiin koeputken pohjalla hyvin pian. Kuten tämän perusteella saattoi olettaa, katalyytti ei ollut aktiivinen, eikä imiiniä muodostunut lainkaan (Taulukko 3, kohta 2). Kompleksin **204** katalysoimana imiiniä **22** muodostui 16 %:n saannolla (Taulukko 3, kohta 3). Katalyytin signaalit pystyttiin erottaa ¹H-NMR-spektristä, eikä siinä näkynyt karbeenihilen protonisignaalia 10 ppm:n kohdalla, joten katalyytti oli oletettavasti pysynyt ehjänä reaktion ajan. Kompleksilla **209** imiiniä **22** muodostui 17 % saannolla (Taulukko 3, kohta 4). Samoin perustein kuin **204**:n tapauksessa pääteltiin, että katalyytti oli pysynyt ehjänä reaktion aikana.

Kompleksin **205** katalysoimana imiiniä **22** muodostui vain 2 % saannolla (Taulukko 3, kohta 5). Vastaavalla kulta(III)-kompleksilla **210** imiiniä **22** muodostui myös vain 3 % saannolla (Taulukko 3, kohta 6). Katalyyttien **206** ja **211** aktiivisuudet jäivät myöskin hyvin heikoksi. Imiiniä **22** muodostui **206**:lla vain 3 % saannolla ja **211**:sta 8 % saannolla (Taulukko 3, kohdat 7-8).

Taulukko 3. Imiinisynteesin reaktiokaavio ja katalyytitulokset. ^a

		
#	Katalyytti	Saanto (%) ^b
1	207	11
2	203	<1
3	204	16
4	209	17
5	205	2
6	210	3
7	206	3
8	211	8

^a Reaktio-olosuhteet: Aniliinia **20** (16,5 µl, 0,18 mmol), fenyyliaasetyleeniä **21** (20 µl, 0,18 mmol), ja [Au]:a 1,0 mol %. Sekoitettiin huoneenlämmössä DCM:ssä (0,6 ml) 24 h ajan. Sisäinen standardi (1,3,5-trimetoksibentseeni) lisättiin ennen ¹H-NMR-mittauksia.

^b Määritettiin integroimalla signaalit ¹H-NMR-spektreistä käyttämällä 1,3,5-trimetoksibentseeniä sisäisenä standardina.

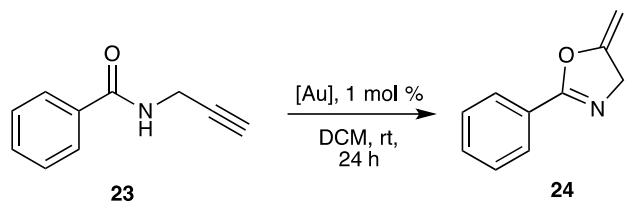
7.1.3.4 Oksatsolisynteesi

Viimeiseksi katalyyssikokeiluksi valittiin propargyyliamidin **23** intramolekulaarinen syklisointireaktio oksatsoliksi **24**. Reaktiokaavio, katalyyssissä käytetyt olosuhteet sekä tulokset on esitetty taulukossa 4. Kaikissa kokeissa käytettiin DCM:a liuottimena ja kaikkien kokeiden reaktioaika oli 24 h. Katalyytin määrä oli jokaisessa kokeessa 1,0 mol% :a. Kaikki reaktiot suoritettiin koeputkissa, jolloin liuottimena käytettiin normaalia DCM:a. Näin ollen liuotin haihdutettiin ja tuotteet liuotettiin CDCl₃:iin ennen ¹H-NMR-mittauksia. Konversiot ja saannot määritettiin mitatuista ¹H-NMR-spektreistä (Liitteet 62–68) käyttämällä 1,3,5-trimetoksibentseeniä sisäisenä standardina.

Kompleksin **207** katalysoimana konversio oli 29 % ja oksatsolia **24** muodostui 24 % saannolla (Taulukko 4, kohta 1). Kulta(I)-kompleksin **203** aktiivisuus oli olematon, konversio oli 3 % ja tuotetta muodostui vain vajaan prosentin verran (Taulukko 4, kohta 2). Katalyyttien **204** ja **209** aktiivisuudet olivat samaa luokkaa, oksatsolia **24** muodostui katalyyssireaktioissa 10 % saannoilla molemmissa tapauksissa ja konversiot olivat vastaavasti 11 ja 14 % (Taulukko 4, kohdat 3-4). Kummassakin koeputkessa oli havaittavissa ruskeaa sakkaa, oletettavasti metallisia kultananopartikkeleita.

Katalyytti **205** ei myöskään osoittautunut kovinkaan aktiiviseksi katalyytiksi tässä reaktiossa. Sen katalysoimana oksatsolia **24** muodostui 12 % saannolla (Taulukko 4, kohta 5). Tässä tapauksessa selektiivisyys kärsi, sillä konversioksi määritettiin 22 %. Muita mahdollisesti muodostuneita tuotteita ei pystytty kuitenkaan ¹H-NMR-spektristä tunnistamaan. Vastaava kulta(III)-kompleksi **210** osoittautui kaikista aktiivisimmaksi katalyytiksi tässä reaktiossa, tuotetta **24** muodostui 83 % saannolla ja konversio oli samaa luokkaa (Taulukko 4, kohta 6). **206:n** ja **211:n** katalysoimina oksatsolin **24** saannot olivat vastaavasti 11 % ja 10 %, kun konversiot puolestaan olivat 26 % ja 17 % (Taulukko 4, kohdat 7-8). Näissäkään tapauksissa ei pystytty tunnistamaan mahdollisesti muodostuneita muita tuotteita.

Taulukko 4. Oksatsolisynteesin reaktiokaavio ja katalyysitulokset. ^a

			
#	Katalyytti	Konversio (%) ^b	Saanto (%) ^b
1	207	29	24
2	203	3	<1
3	204	11	10
4	209	14	10
5	205	22	12
6	210	83	83
7	206	26	11
8	211	17	10

^a Reaktio-olosuhteet: Propargyyliamidia **23** (21–24 mg, 0,13–0,15 mmol) ja [Au]:a 1,0 mol % sekoitettiin huoneenlämmössä DCM:ssä (0,6 ml) 24 h ajan. Sisäinen standardi lisättiin ennen ¹H-NMR-mittauksia.

^b Määritettiin integroimalla signaalit ¹H-NMR-spektreistä käyttämällä 1,3,5-trimetoksibentseeniä sisäisenä standardina.

7.2 Johtopäätökset

NHC-ligandeja saatiin syntetisoitua sekä ksyleeni- että pyridiinilinkkereillä ja niiden vapaat aminopäät suojattua Ts-, Boc- ja ftalimidiryhmillä. Ligandien synteesireittejä voisi kuitenkin optimoida, sillä reaktioajat olivat pitkiä ja muutamassa tapauksessa saannot jäivät alhaisiksi. Ligandeista onnistuttiin valmistaa vastaavat kulta(I)- **202–206** ja kulta(III) **207** ja **209–211** -kompleksit, joiden aktiivisuutta tutkittiin neljässä erityyppisessä koereaktiossa. ¹H-NMR-havaintojen perusteella suojatut typpifunktionalisauudet eivät olleet koordinoituneina kultaan.

Fenolisynteesissä kaikki kulta(I)-kompleksit osoittautuivat joko täysin inaktiivisiksi tai heikosti aktiivisiksi. Kulta(III)-kompleksit olivat vaihtelevasti aktiivisia, fenolia **17** muodostui 12–77 % saannoilla. Näistä pyridiinipohjaiset kompleksit osoittautuivat aktiivisimmiksi, jolloin fenolia **17** muodostui Ts-suojatulla kompleksilla **210** 47 % ja Boc-suojatulla kompleksilla **211** 72 % saannoilla. Komplekseilla **209** ja **211** fenolia **17** muodostui selektiivisesti vastaavasti 77 ja 71 % saannoilla 72 h

ja 24 h reaktioajoilla. Laktonisointireaktiossa kulta(I)-kompleksit **203** ja **205** osoittautuivat aktiivisimmiksi katalyyteiksi tuottaen laktonisointituotetta **19** selektiivisesti 54 % ja 65 % saannoilla. Muut kulta(I)-kompleksit olivat miltei inaktiivisia. Kulta(III)-komplekseilla laktonisointituotetta **19** muodostui 19–32 % saannoilla. Imiinisynteesissä kaikki katalyytit olivat vain heikosti aktiivisia, joista ftalimidisuojatut kulta(I/III)-kompleksit **204** ja **209** suoriutuivat parhaiten tuottaen imiiniä **22** vastaavasti 16 ja 17 % saannoilla. Propargyylamidin **23** sykloisointireaktiossa kulta(I)-kompleksit olivat yleisesti ottaen heikosti aktiivisia, jolloin oksatsolia **24** muodostui 1–12 % saannoilla. Tosyyliryhmällä suojattujen ligandien kulta(III)-kompleksit olivat aktiivisimmat, joista pyridiinipohjainen kompleksi **210** osoittautui ylivoimaisesti aktiivisimmaksi tuottaen oksatsolia **24** 83 % saannolla. Kompleksi **210** oli myös selektiivinen oksatsolin **24** muodostumista kohtaan. Ksyleenipohjaisella kompleksilla **207** oksatsolia **24** muodostui 24 % saannolla. Eri reaktioiden ja eri reaktio-olosuhteiden vuoksi tässä työssä syntetisoitujen kultakompleksien aktiivisuutta on hankala verrata kirjallisuusosuudessa esitettyjen lisäaineettomien katalyytikokeiden tulosten kanssa.

Näiden koereaktioiden pohjalta ei havaita selkeitä trendejä katalyyttien aktiivisuudessa. Yleisesti ottaen pyridiinipohjaiset katalyytit ovat kuitenkin hieman aktiivisempia kuin vastaavat ksyleenipohjaiset katalyytit. Jollei suojatut aminofunktionalisuuDET kykene koordinoitumaan kultaan, on kuitenkin mahdollista, että pyridiinin tyyppi kykenisi siihen, kuten osan kirjallisuusosuuden typpifunktionalisoitujen kultakompleksien osalta todettiin. Kulta(III)-kompleksit osoittautuivat myös useammin aktiivisemmiksi kuin vastaavat kulta(I)-kompleksit. Selkeämpien trendien havaitsemiseksi eri katalyyttien aktiivisuuden ja erityyppisten reaktioiden välillä, tulisi jokaista katalyyttiä tutkia mahdollisimman monessa eri reaktiossa. Katalyyttien toiminnan ymmärtämiseksi tarvittaisiin suorittaa kinetiikkatutkimuksia, ainakin aktiivisimpien katalyyttien osalta.

Ligandien **182** ja **193** vapaata amiinia voisi yrittää suojata myös muilla joko enemmän elektroneja puoleensavetävillä tai elektroneja luovuttavilla suojaryhmillä, jolloin saataisiin parempi ymmärrys miten elektroniköyhempi tai elektronirikkaampi typpifunktionaalisuus vaikuttaa katalyyttiseen aktiivisuuteen. Tf-ryhmä olisi ollut hyvä esimerkki elektroneja enemmän puoleensavetävästä ryhmästä Ts-ryhmään verrattuna. Myös Ns-suojauksella olisi saanut elektroniköyhemmän typpifunktionaalisuuden. Elektroneja luovuttavina ryhminä ligandien vapaaseen aminoryhmään olisi voinut yrittää liittää esimerkiksi metyyli-, etyyli- tai Bn-ryhmä. Lisäksi voisi esimerkiksi laskennallisten menetelmien avulla tutkia onko Boc- ja ftalimidi (phth) -ryhmien karbonyylihapilla mahdollisuutta koordinoitua kultaan.

Kirjallisuussosiossa kävi ilmi, että monet funktionalisoidut NHC-kultakompleksit vaativat aktivoituakseen hopeasuolojen tai jonkin muun lisäaineen käytön. Näin ollen tässäkin tutkielmassa syntetisoitujen kultakompleksien aktiivisuutta saataisiin mahdollisesti parannettua hopeasuoloja tai muita lisäaineita käyttämällä. Myös vaihtamalla liuotinta, esimerkiksi DCE:iin tai CHCl_3 :iin, ja nostamalla reaktiolämpötilaa voitaisiin mahdollisesti parantaa katalyyttien aktiivisuutta.

7.3 Menetelmät

7.3.1 Yleiset menetelmät

Kaikkia lähtöaineita ja liuottimia käytettiin sellaisinaan, jollei toisin mainita. THF tislattiin siihen kuuluvalla laitteistolla 4 Å molekyyliuseulojen päälle. Vesipitoisuus määritettiin Karl-Fisher-titrauslaitteella (Mettler Toledo DL32, Karl-Fisher Coulometer).

Reaktioita seurattiin Sigma-Aldrich'in 'Silica gel on TLC Al foils with fluorescence indicator 254 nm' -TLC-levyillä. Silikakromatograafisissa puhdistuksissa käytettiin Merck Kieselgel 60 (0,040–0,063 mm, 230–400 mesh) -silikageeliä. Al_2O_3 -kromatograafisissa puhdistuksissa käytettiin Sigma-Aldrich'in ALUMINA (50–200 µm, 70–290 mesh) -alumiinioksidia.

Tuotteet kuivattiin alipaineessa pyöröhaihduttimella ja/tai öljypumpussa. Kosteusherkät reaktiot suoritettiin käyttämällä Schlenk-linjastoa. Suojakaasuna käytettiin argonia.

Tuotteet karakterisoitiin Varian Mercury 300 MHz NMR-spektrometrillä. Liuottimena käytettiin CDCl_3 :a, CD_2Cl_2 :a ja d_6 -DMSO:a. Siirtymät on ilmoitettu ppm:inä. ^1H -NMR-mittauksissa käytettiin tetrametyylisilaania (0 ppm) tai deuterioitua dimetyylisulfoksidia (2,50 ppm) sisäisinä referensseinä. Katalyysitutkimuksissa sisäisenä standardina käytettiin 1,3,5-trimetoksibentseeniä.

7.3.2 Kokeelliset menetelmät

***tert*-Butyyli(3-(aminometyyli)bentsyyli)karbamaatti (170)**

1,3-Fenyleenidimetaaniamiini **168** (0,96 ml, 0,076 mol) liuotettiin 30 ml:aan DCM:a 0 °C:ssa. Di-*tert*-butyylidikarbonaatti **169** (0,4 g, 0,018 mol) liuotettiin 30 ml:aan DCM:a ja lisättiin **168**:a sisältävään liuokseen kahden tunnin aikana. Sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Liuotin haihdutettiin. Jäljelle jääneeseen valkoiseen sakkaan lisättiin 75 ml vettä, sekoitettiin ja suodatettiin alipaineessa. Vesifaasi uutettiin 3 x 50 ml:lla DCM:a. Orgaaninen faasi pestiin 75 ml:lla vettä ja vesifaasi uutettiin jälleen 2 x 50 ml:lla DCM:a. Orgaaniset faasit yhdistettiin ja kuivattiin MgSO₄:lla. DCM haihdutettiin ja uutto toistettiin. Tuote eristettiin orgaanisesta faasista haihduttamalla. Saanto 0,23 g (59 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,30–7,10 (m, 5 H), 4,28 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,44 (s, 9H).

***tert*-Butyyli(3-(((4-metyylifenyyli)sulfonamidi)metyyli)bentsyyli)karbamaatti (171)**

NaOH (0,21 g, 5,2 mmol) liuotettiin 20 ml:aan vettä. TsCl (0,50 g, 2,6 mmol) liuotettiin 25 ml:aan DCM:a. Boc-suojattu tuote **170** (0,23 g, 1,0 mmol) ja TsCl-liuos lisättiin NaOH-liuokseen. Sekoitettiin huoneenlämmössä viikonlopun yli. DCM-faasi eristettiin ja vesifaasi uutettiin 3 x 30 ml:lla DCM:a. DCM-faasi pestiin vedellä, kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin. Tuote puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 40:1 DCM:MeOH-seosta. Saanto 0,24 g (62 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,25–7,06 (m, 4H), 4,18 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,07 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

***N*-(3-(Aminometyyli)bentsyyli)-4-metyylibentseenisulfonamidi (172)**

171 (0,29 g, 0,71 mmol) liuotettiin 15 ml:aan MeOH:a. Siihen lisättiin 3,5 ml HCl:a ja 7 ml vettä sisältävä seos ja sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Seos tehtiin emäksiseksi NaOH-vesiliuoksella. Uutettiin 3 x 40 ml:lla DCM:a. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin. Saanto 0,13 g (64 %).

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 8,00 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,20–7,05 (m, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

1,3-Bis(bromimetyyli)bentseeni (177)

m-Ksyleeni **176** (1,74 g, 16,40 mmol) liuotettiin 80 ml:aan CHCl₃:a. Lisättiin NBS (5,82 g, 32,70 mmol). Refluksoitiin 24 tuntia. Reaktioseos pestiin 80 ml:lla kyllästettyä NaHCO₃:a. Vesifaasi uutettiin kolme kertaa 50 ml:lla DCM:a. Orgaaniset faasit yhdistettiin ja kuivattiin MgSO₄:lla. Liuotin haihdutettiin ja tuote puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 1:2 DCM:heksaani-liuosta. Tuote oli kiinteä ja väriltään valkoinen. Saanto 2,09 g (48,8 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,41 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 4,47 (s, 4H).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 138,63, 129,80, 129,52, 129,29, 33,08.

1-Mesityyli-1*H*-imidatsoli (180)

1,3,5-trimetyylaniliini **173** (3,00 g, 22,19 mmol) liuotettiin 10 ml:aan MeOH:a. Lisättiin glyoksaali **33** (40 wt-% H₂O:ssä, 2,00 ml, 17,44 mmol) ja sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Seos laimennettiin 40 ml:lla MeOH:a. Lisättiin NH₄Cl (2,41 g, 45,03 mmol) ja formaldehydi (37 wt-% H₂O:ssä, 2,40 ml, 32,23 mmol). Sekoitettiin huoneenlämmössä tunnin. Lisättiin H₃PO₄ (85 wt-% H₂O:ssä, 2,60 ml) ja refluksottiin 24 tuntia. Tehtiin emäksiseksi KOH pelleillä. Laimennettiin 70 ml:lla H₂O:ä ja uutettiin 3x50 ml:lla DCM:a. Orgaaniset faasit kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin. Tuote puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina DCM:MeOH gradienttia (20:1; 10:1). Saanto 2,98 g (72 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,42 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,96 (h, *J* = 0,7 Hz, 2H), 6,88 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,98 (s, 6H).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 138,91, 137,58, 135,52, 133,51, 129,66, 129,08, 120,13, 21,11, 17,41.

2-(3-Bromimetyyli)bentsyyli)isoindoliini-1,3-dioni (179)

177 (2,73 g, 10,36 mmol) liuotettiin 70 ml:n asetonia. Siihen lisättiin kaliumftalimidi **178** (1,44 g, 7,77 mmol) pienissä erissä kolmen tunnin ajan. Seosta refluksottiin yön yli. Seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöiseksi ja liuotin haihdutettiin pyöröhaihduttimella. Valkoinen sakka liuotettiin 50 ml:aan DCM:a ja uutettiin 3 x 50 ml:lla vettä. Orgaaninen faasi kuivattiin MgSO₄:llä, suodatettiin ja haihdutettiin. Tuote puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina ensiksi 1:2 DCM:heksaania ja sitten 100 % DCM:a. Tuote oli kiinteä ja väriltään valkoinen. Saanto 1,50 g (62 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,88–7,81 (m, 2H), 7,74–7,67 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,39–7,38 (m, 3H), 4,83 (s, 2H), 4,45 (s, 2H).

^{13}C -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 168,09, 138,40, 137,08, 134,17, 132,20, 129,33, 128,86, 128,76, 123,53, 41,44, 33,22.

(3-(3-((1,3-Dioksoisindol-2-yyli)metyyli)bentsyyli)-1-mesityyli-1*H*-imidatsoli-3-iumbromidi (181)

180 (1,10 g, 5,90 mmol) liuotettiin 50 ml:aan tolueenia. Siihen lisättiin **179** (1,95 g, 5,90 mmol). Reaktioseosta refluksoitiin 24 tunnin ajan. Reaktiossa muodostunut valkoinen sakka suodatettiin pois, pestiin muutamalla millilitralla tolueenia ja kuivattiin alipaineessa. Tuotetta käytettiin seuraavaan reaktioon sellaisenaan. Saanto 2,30 g (75 %).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10,46 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,80–7,25 (m, 2H), 7,71–7,66 (m, 2H), 7,65 (t, $J = 1,8$, 1H), 7,52 (dd, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,36 (dt, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,16 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03 (s, 6H).

^{13}C -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 168,11, 141,57, 138,45, 137,77, 134,47, 134,37, 134,00, 132,19, 130,29, 130,09, 129,65, 129,11, 128,88, 123,66, 123,37, 122,70, 50,61, 41,48, 31,12, 21,30, 17,92.

3-(3-(Aminometyyli)bentsyyli)-1-mesityyli-1*H*-imidatsol-3-iumbromidi (182)

181 (2,14 g, 4,15 mmol) liuotettiin 60 ml:n kloroformia. Hydratsiini monohydraatti (0,60 ml, 12,37 mmol) lisättiin ja sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Muodostunut sakka suodatettiin pois. Tuote saatiin suodatteesta haihduttamalla liuotin ja kuivaamalla alipaineessa. Tuote käytettiin sellaisenaan seuraavassa reaktiossa. Saanto 1,60 g (likimain kvantitatiivinen).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10,59 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (dt, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,39–7,32 (m, 2H), 7,11 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,06 (s, 6H).

^{13}C -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 144,75, 141,60, 138,43, 134,39, 133,79, 130,12, 129,80, 128,51, 128,12, 127,59, 123,22, 122,75, 53,83, 46,14, 21,30, 17,91.

1-Mesityyli-3-(3-(((4-metyylifenyyli)sulfonamidi)metyyli)bentsyyli)-1*H*-imidatsol-3-iumbromidi (175)

182 (0,66 g, 1,71 mmol) liuotettiin 40 ml:aan DCM:a. TsCl (1,33 g, 7,01 mmol) liuotettiin 2 ml:aan DCM:a ja lisättiin reaktioseokseen. Kaliumkarbonaatti (0,31 g, 2,21 mmol) punnittiin ja lisättiin reaktioseokseen. Sekoitettiin huoneenlämmössä 24 tuntia. Liukenematon K_2CO_3 suodatettiin pois. Liuotin haihdutettiin alipaineessa. Tuote puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 10:1 DCM:MeOH:a ja lopuksi 100 % MeOH:a. Saanto 0,43 g (46 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,08 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,93 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,82–7,77 (m, 2H), 7,47–7,35 (m, 2H), 7,23–7,16 (m, 5H), 7,06 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,06 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,00 (s, 6H).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 143,05, 141,17, 138,77, 137,53, 137,35, 134,40, 133,71, 130,85, 129,86, 129,63, 129,45, 129,21, 128,98, 128,06, 127,35, 123,65, 123,37, 53,31, 46,54, 21,63, 21,21, 17,25.

3-(3-(((*tert*-Butoksikarbonyyli)amino)metyyli)bentsyyli)-1-mesityyli-1*H*-imidatsol-3-iumbromidi (183)

182 (0,10 g, 0,26 mmol) liuotettiin 1 ml:aan DCM:a. Di-*tert*-butyylidikarbonaatti **169** (0,056 g, 0,26 mmol) liuotettiin 1,5 ml:aan DCM:a ja lisättiin reaktioseokseen. Sekoitettiin huoneenlämmössä viikonlopun yli. Liuotin haihdutettiin. Tuote puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 40:1 DCM:MeOH:a. Saanto 0,082 g (63 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,27 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25–7,18 (m, 2H), 7,12 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,42 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,33 (s, 9H).

¹³C-NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 155,73, 141,08, 140,23, 137,66, 134,71, 134,19, 131,09, 129,25, 128,97, 127,31, 126,62, 126,40, 124,20, 123,24, 77,84, 52,16, 43,24, 28,22, 20,58, 16,98.

2,6-Bis(bromimetyyli)pyridiini (190)

2,6-Dimetyylipyridiini **189** (2,00 ml, 17,17 mmol) liuotettiin 70 ml:aan CHCl₃:a. Lisättiin NBS (7,87 g, 51,52 mmol) ja bentsoyyliperoksidi (0,42 g, 1,72 mmol). Refluksoitiin viikonlopun yli. Reaktioseos pestiin 70 ml:lla kyllästettyä NHCO₃:a ja uutettiin 3 x 50 ml:lla DCM:a. Orgaaninen faasi kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin. Tuote puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 1:9 EtOAc:heksaania. Saanto 0,85 g (19 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 (dd, *J* = 8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,53 (s, 4H).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 156,95, 138,33, 123,00, 33,66.

2-((6-(Bromimetyyli)pyridin-2-yyli)metyyli)isoindoliini-1,3-dioni (191)

190 (0,84 g, 3,19 mmol) liuotettiin 60 ml:aan asetonia. Kaliumftalimidi **178** lisättiin pienissä erissä kolmen tunnin ajan. Refluksoitiin 24 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja tuote puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 1:1 DCM:heksaania ja 100 % DCM:a. Saanto 0,60 g (57 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,92–7,85 (m, 2H), 7,78–7,73 (m, 2H), 7,63 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,46 (s, 2H).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 168,22, 156,81, 155,37, 137,86, 124,24, 132,34, 123,65, 122,36, 120,46, 43,00, 33,83.

3-((6-((1,3-Dioksoisindolin-2-yyli)metyyli)pyridin-2-yyli)metyyli-1-mesityyli-1*H*-imidatsol-3-iumbromidi (192)

Imidatsoli **180** (0,34 g, 1,81 mmol) liuotettiin 60 ml:aan tolueenia. Lisättiin **191** (0,60 g, 1,81 mmol). Refluksoitiin 24 h. Reaktiossa muodostunut sakka suodatettiin ja otettiin talteen. ¹H NMR spektrin perusteella tuote oli tarpeeksi puhdas käytettäväksi seuraavaan vaiheeseen. Saanto 0,77 g (83 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,31 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87–7,82 (m, 2H), 7,79–7,72 (m, 4H), 7,33 (dd, *J* = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,02 (s, 6H).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 168,02, 155,36, 152,49, 141,42, 138,77, 137,91, 134,40, 132,18, 130,76, 129,95, 123,97, 123,56, 122,22, 122,15, 53,62, 42,72, 21,20, 17,71.

3-((6-(Aminometyyli)pyridin-2-yyli)metyyli)-1-mesityyli-1*H*-imidatsol-3-iumbromidi (193)

192 (0,77 g, 1,49 mmol) liuotettiin 40 ml:aan CHCl₃:a. Lisättiin hydratsiinimonohydraatti (0,30 ml, 6,13 mmol). Sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Reaktiossa muodostunut valkoinen sakka suodatettiin pois. Suodatteesta haihdutettiin liuotin, jolloin jäljelle jäi valkoinen tuote. Se käytettiin sellaisenaan seuraavaan reaktioon. Saanto 0,58 g (likimain kvantitatiivinen).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,44 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 2,0, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (dt, *J* = 15,1, 7,5 Hz, 2H), 7,30–7,26 (m, 2H), 7,12 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,16 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,08 (s, 6H).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 161,98, 152,18, 141,43, 138,44, 138,28, 134,33, 130,79, 129,95, 123,87, 122,67, 122,17, 121,56, 54,07, 47,46, 21,19, 17,70.

1-Mesityyli-3-(3-(((4-metyylifenyyli)sulfonamidi)metyyli)bentsyyli)-1*H*-imidatsol-3-iumbromidi (194)

193 (0,10 g, 0,26 mmol) liuotettiin 10 ml:aan DCM:a. TsCl (0,049 g, 0,26 mmol) liuotettiin 2 ml:aan DCM:a ja lisättiin reaktioseokseen vähitellen 6 h ajan. Sekoitettiin huoneenlämmössä 24 tuntia. Liuotin haihdutettiin. Tuote puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 20:1 DCM:MeOH:a. Saanto 0,048 g (28 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,18 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,20 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,22–7,07 (m, 5H), 6,93 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 4,12 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (s, 6H).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 156,52 152,04, 143,10, 141,04, 138,15, 137,16, 134,35, 130,84, 129,75, 129,53, 127,27, 124,31, 122,76, 122,50, 122,22, 52,62, 47,75, 21,57, 21,16, 17,63.

3-((6-(((*tert*-Butoksikarbonyyli)amino)metyyli)pyridin-2-yyli)metyyli)-1-mesityyli-1*H*-imidatsol-3-iumbromidi (195)

193 (0,10 g, 0,26 mmol) liuotettiin 5 ml:aan DCM:a. Lisättiin di-*tert*-butyylibikarbonaatti **169** (56,3 mg, 0,26 mmol). Sekoitettiin huoneenlämmössä 24 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja tuote puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 20:1 ja 10:1 DCM:MeOH:a. Saanto 0,094 g (74 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,14 (s, 1H), 8,03 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,24–7,10 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,44 (s, 1H), 4,29 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,36 (s, 9H).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 158,61, 156,18, 152,18, 141,40, 138,44, 138,2, 134,43, 130,88, 129,97, 124,19, 122,96, 122,38, 121,60, 79,79, 53,94, 45,87, 28,56, 21,27, 17,81.

N-(prop-2-yn-1-yyli)bentsamidi (24)

Propargyyliamidi **23** (1,00 g, 18,15 mmol) liuotettiin 40 ml:aan DCM:a 0 °C:ssa. Lisättiin bentsoyylidikloridi (2,57 g, 18,28 mmol) ja Et₃N (3,00 ml, 21,52 mmol). Annettiin lämmetä huoneenlämpöiseksi ja sekoitettiin tunnin ajan. Seos kaadettiin 100 ml:aan 1 M HCl:a ja uutettiin 2 x 50 ml:lla CHCl₃:a. Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin 100 ml:lla kylläistä suolaliuosta, kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin. Saanto 3,06 g (likimain kvantitatiivinen).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,81–7,76 (m, 2H), 7,55–7,49 (m, 1H), 7,46 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,44–7,40 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,26 (dd, *J* = 5,2, 2,6 Hz, 2H), 2,28 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H). (Liite 69)

Kloori(dimetyylisulfidi)kulta(I), Me₂SAuCl

HAuCl₄*H₂O (0,23 g, 0,67 mmol) liuotettiin 5 ml:aan MeOH:a. Dimetyylisulfidi (0,49 ml, 6,69 mmol) lisättiin. Sekoitettiin huoneenlämmössä noin 20 minuuttia. Valkoinen sakka suodatettiin ja kuivattiin. Saanto 0,14 g (71 %).

Yleinen menetelmä kulta(I)-kompleksien valmistukseen (esimerkkinä 204)

Pieneen kolviin punnittiin hopea(I)oksidi (0,66 ekvivalenttia, esimerkiksi 0,015 g, 0,065 mmol). Lisättiin 3 ml:aan DCM:a liuotettu imidatsoliumsuola (1 ekvivalentti, esimerkiksi 0,050 g, 0,097 mmol). Sekoitettiin huoneenlämmössä ja valolta suojattuna 24 tuntia. Lisättiin kultaprekursori, $(\text{CH}_3)_2\text{SAuCl}$ (0,029 g, 0,097 mmol tai 1 ekvivalentti). Sekoitettiin huoneenlämmössä toiset 24 tuntia. Reaktioseos suodatettiin kahdesti Celite®:n läpi. Liuotin haihdutettiin. Tuote karakterisoitiin NMR spektroskopialla.

(1-Mesityyli-3-(3-(((4-metyylifenyyli)sulfonamidi)metyyli)bentsyyli)-1,3-dihydro-2H-imidatsol-2-ylideeni)kulta(I)kloridi (202)

Saanto 0,058 g (91 %)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,43 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 7,17 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,10 (s, 2H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,89–6,83 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,06 (s, 6H).

(1-(3-(((tert-Butoksikarbonyyli)amino)metyyli)bentsyyli)-3-mesityyli-1,3-dihydro-2H-imidatsol-2-ylideeni)kulta(I)kloridi (203)

Saanto 0,060 g (92 %)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,24–7,19 (m, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,91–6,81 (m, 2H), 6,78 (dd, $J = 2,0, 0,6$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 2,0, 0,6$ Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,24 (s, 9H).

(1-(3-((1,3-Dioksoindolin-2-yyli)metyyli)bentsyyli)-3-mesityyli-1,3-dihydro-2H-imidatsol-2-ylideeni)kulta(I)kloridi (204)

Saanto 0,070 g (>99 %)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,88–7,82 (m, 2H), 7,75–7,69 (m, 2H), 7,43 (dt, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,40–7,31 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 1,9$, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,87 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,03 (s, 6H).

(1-Mesityyli-3-((6-(((4-metyylifenyyli)sulfonamidi)pyridin-2-yyli)metyyli)-1,3-dihydro-2H-imidatsol-2-ylideeni)kulta(I)kloridi (205)

Saanto 0,056 g (91 %)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,77–7,73 (m, 2H), 7,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31–7,22 (m, 3H), 7,16–7,10 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,92 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,72 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,25 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,01 (s, 6H).

(1-((6-(((*tert*-Butoksikarbonyyli)amino)metyyli)pyridin-2-yyli)metyyli)-3-mesityyli-1,3-dihydro-2H-imidatsol-2-ylideeni)kulta(I)kloridi (206)

Saanto 0,061 g (94 %)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,30–7,22 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,45 (s, 1H), 4,44 (d, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,47 (s, 9H).

Yleinen menetelmä kulta(III)-kompleksien valmistukseen

Pieni määrä kulta(I)-kompleksia (1 ekv.) liuotettiin millilitraan DCM:a. Jodibentseenidikloridi (1,2 ekv.) lisättiin. Sekoitettiin huoneenlämmössä 24 tuntia. Liuotin haihdutettiin. Tuote puhdistettiin kiteyttämällä pienessä määrässä DCM:a heksaanissa. Tuote karakterisoitiin NMR spektroskopiolla.

(1-Mesityyli-3-(3-(((4-metyylifenyyli)sulfonamidi)metyyli)bentsyyli)-1,3-dihydro-2H-imidatsol-2-ylideeni)kulta(III)kloridi (207)

Saanto 0,031 g (98 %)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,77 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35–7,23 (m, 4H), 7,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,95 (q, *J* = 0,7 Hz, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,28 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (s, 6H).

(1-(3-((1,3-Dioksoindolin-2-yyli)metyyli)bentsyyli)-3-mesityyli-1,3-dihydro-2H-imidatsol-2-ylideeni)kulta(III)kloridi (209)

Saanto 0,043 g (99 %)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,83 (dd, *J* = 5,5, 3,1 Hz, 2H), 7,72 (dd, *J* = 5,5, 3,0 Hz, 2H), 7,50–7,34 (m, 4H), 7,19 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (s, 6H).

(1-Mesityyli-3-((6-(((4-metyylifenyyli)sulfonamidi)pyridin-2-yyli)metyyli)-1,3-dihydro-2H-imidatsol-2-ylideeni)kulta(III)kloridi (210)

Saanto 0,029 g (94 %)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,76–7,69 (m, 4H), 7,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,29–7,22 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 5,77 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,12 (s, 6H).

(1-((6-(((*tert*-Butoksikarbonyyli)amino)metyyli)pyridin-2-yyli)metyyli)-3-mesityyli-1,3-dihydro-2H-imidatsol-2-ylideeni)kulta(III)kloridi (211)

Saanto 0,032 g (91 %)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,79 (s, 1H), 7,67–7,30 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,46 (s, 9H).

Katalysireaktioiden yleiset menetelmät

Fenolisynteesi: 5-metyyli-1,3-dihydro-2-bentsofuran-4-oli (17)

Alkynyylifuraani **14** (20 µl, 0,13 mmol) lisättiin 0,6 ml:a CD₂Cl₂:a tai DCM:a sisältävään koeputkeen. Lisättiin 1 mol % kultakatalyyttiä (Au(I)- tai Au(III)- kompleksia). Sekoitettiin 24 tuntia ja/tai 72 h. Lisättiin pieni määrä sisäistä standardia (1,3,5-trimetoksibentseeni). Haihdutettiin liuotin ja mitattiin ¹H NMR-spektri, jonka perusteella katalysoidun tuotteen saanto määritettiin.

Laktonisointireaktio: 6-Metyleenitetrahydro-2H-pyran-2-oni (19)

5-Heksyynihappo **18** (20 µl, 0,18 mmol) lisättiin 0,6 ml:a DCM:a sisältävään koeputkeen. Lisättiin 1 mol % kultakatalyyttiä (Au(I)- tai Au(III)- kompleksia). Sekoitettiin 24 ja/tai 72 h. Lisättiin pieni määrä sisäistä standardia (1,3,5-trimetoksibentseeni). Haihdutettiin liuotin ja mitattiin ¹H NMR-spektri, jonka perusteella määritettiin tuotteen saanto.

Imiinisynteesi: *N*,1-Difenyylietaani-1-imiini (22)

Aniliini **20** (16,5 µl, 0,18 mmol) ja fenyyliasetyleni **21** (20 µl, 0,18 mmol) lisättiin 0,6 ml:a DCM:a sisältävään koeputkeen. Lisättiin 1 mol% kultakatalyyttiä (Au(I)- tai Au(III)- kompleksia). Sekoitettiin 24. Lisättiin pieni määrä sisäistä standardia (1,3,5-trimetoksibentseeni). Haihdutettiin liuotin ja mitattiin NMR-spektri, jonka perusteella määritettiin tuotteen saanto.

Oksatsolisynteesi: 2-fenyyli-5-metyleen-4,5-dihydrooksatsoliini (24)

23 (21,6 mg, 0,14 mmol) lisättiin 0,6 ml:a DCM:a sisältävään koeputkeen. Lisättiin 1 mol % kultakatalyyttiä (Au(I)- tai Au(III)- kompleksia). Sekoitettiin 24. Lisättiin pieni määrä sisäistä standardia (1,3,5-trimetoksibentseeniä). Haihdutettiin liuotin ja mitattiin ¹H NMR-spektri, jonka perusteella määritettiin tuotteen saanto.

8 Viitteet

1. de Frémont, P., Marion, N. & Nolan, S. P. Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry. *Coord. Chem. Rev.* **253**, 862–892 (2009).
2. Hutchings, G. J., Brust, M. & Schmidbaur, H. Gold—an introductory perspective. *Chem. Soc. Rev.* **37**, 1759 (2008).
3. Ito, Y., Sawamura, M., Hamashima, H., Emura, T. & Hayashi, T. Catalytic Asymmetric Aldol Reaction: Reaction of Aldehydes with Isocyanoacetate Catalyzed by a Chiral Ferrocenylphosphine-Gold(I) Complex. *Tetrahedron Lett.* **30**, 4681–4684 (1989).
4. Teles, J. H., Brode, S. & Chabanas, M. Cationic gold(I) complexes: Highly efficient catalysts for the addition of alcohols to alkynes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **37**, 1415–1418 (1998).
5. Mizushima, E., Sato, K., Hayashi, T. & Tanaka, M. Highly efficient AuI-catalyzed hydration of alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **41**, 4563–4565 (2002).
6. Dorel, R. & Echavarren, A. M. Gold(I)-Catalyzed Activation of Alkynes for the Construction of Molecular Complexity. *Chem. Rev.* **115**, 9028–9072 (2015).
7. Marinetti, A., Jullien, H. & Voituriez, A. Enantioselective, transition metal catalyzed cycloisomerizations. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 4884–4908 (2012).
8. Krause, N. & Winter, C. Gold-catalyzed nucleophilic cyclization of functionalized allenes: A powerful access to carbo- and heterocycles. *Chem. Rev.* **111**, 1994–2009 (2011).
9. Ball, L. T., Lloyd-Jones, G. C. & Russell, C. A. Gold-catalysed oxyarylation of styrenes and mono- and gem-disubstituted olefins facilitated by an iodine(III) oxidant. *Chem. - A Eur. J.* **18**, 2931–2937 (2012).
10. Reetz, M. T. & Sommer, K. Gold-Catalyzed Hydroarylation of Alkynes. *European J. Org. Chem.* **2003**, 3485–3496 (2003).
11. Butler, K. L., Tragni, M. & Widenhoefer, R. A. Gold(I)-catalyzed stereoconvergent, intermolecular enantioselective hydroamination of allenes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **51**, 5175–5178 (2012).

12. Yang, F., Wang, Q. & Yu, B. Ortho-Alkynylphenyl thioglycosides as a new type of glycosylation donors under the catalysis of Au(I) complexes. *Tetrahedron Lett.* **53**, 5231–5234 (2012).
13. Ranieri, B., Escofet, I. & Echavarren, A. M. Anatomy of gold catalysts: facts and myths. *Org. Biomol. Chem.* **13**, 7103–7118 (2015).
14. Peris, E. Smart N-Heterocyclic Carbene Ligands in Catalysis. *Chem. Rev.* [acs.chemrev.6b00695](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00695) (2017). doi:10.1021/acs.chemrev.6b00695
15. Muuronen, M., Perea-buceta, J. E., Nieger, M., Patzschke, M. & Helaja, J. Cationic Gold Catalysis with Pyridine-Tethered Au (III) NHC-Carbenes : An Experimental and DFT Computational Study. *Organometallics* **31**, 4320–4330 (2012).
16. Yang, M. *et al.* DFT insights into the cycloisomerization of ω -alkynylfuran catalyzed by planar gold clusters: mechanism and selectivity, as compared to Au(I)-catalysis. *RSC Adv.* **6**, 22709–22721 (2016).
17. Hashmi, A. S. K. & Hutchings, G. J. Gold Catalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **45**, 7896–7936 (2006).
18. Hashmi, A. S. K. Homogeneous catalysis by gold. *Gold Bull.* **37**, 51–65 (2004).
19. Coquet, R., Howard, K. L. & Willock, D. J. Theory and simulation in heterogeneous gold catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **37**, 2046–2076 (2008).
20. Freakley, S. J., He, Q., Kiely, C. J. & Hutchings, G. J. Gold Catalysis: A Reflection on Where We are Now. *Catal. Letters* **145**, 71–79 (2015).
21. Marion, N. & Nolan, S. P. N-heterocyclic carbenes in gold catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **37**, 1776–82 (2008).
22. Hashmi, S. The essentials of homogeneous gold catalysis. *Chem. Aust.* **76**, 7–10 (2009).
23. Lu, Z., Han, J., Hammond, G. B. & Xu, B. Revisiting the Influence of Silver in Cationic Gold Catalysis: A Practical Guide. *Org. Lett.* **17**, 4534–4537 (2015).
24. Wang, D. *et al.* ‘Silver effect’ in gold(I) catalysis: An overlooked important factor. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 9012–9019 (2012).
25. Gorin, D. J. & Toste, F. D. Relativistic effects in homogeneous gold catalysis. *Nature* **446**, 395–403 (2007).
26. Obradors, C. & Echavarren, A. M. Intriguing mechanistic labyrinths in gold(I) catalysis. *Chem. Commun.* **50**, 16–28 (2014).
27. Zhu, Y. *et al.* Insights into Alkene Activation by Gold: Nucleophile Activation with Base as a Trigger for Generation of Lewis Acidic Gold. *ACS Catal.* 7357–7362 (2016). doi:10.1021/acscatal.6b01674

28. Brooner, R. E. M., Brown, T. J., Chee, M. A. & Widenhoefer, R. A. Effect of Substitution, Ring Size, and Counterion on the Intermediates Generated in the Gold-Catalyzed Intramolecular Hydroalkoxylation of Allenes. *Organometallics* **35**, 2014–2021 (2016).
29. Biasiolo, L., Del Zotto, A. & Zuccaccia, D. Toward optimizing the performance of homogeneous L-Au-X catalysts through appropriate matching of the ligand (L) and counterion (X⁻). *Organometallics* **34**, 1759–1765 (2015).
30. Stephen, A. & Hashmi, K. Homogeneous gold catalysis beyond assumptions and proposals-characterized intermediates. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **49**, 5232–5241 (2010).
31. Homs, A., Obradors, C., Leboeuf, D. & Echavarren, A. M. Dissecting anion effects in gold(I)-catalyzed intermolecular cycloadditions. *Adv. Synth. Catal.* **356**, 221–228 (2014).
32. Davies, P. W. & Martin, N. Counterion effects in a gold-catalyzed synthesis of pyrroles from alkynyl aziridines. *Org. Lett.* **11**, 2293–2296 (2009).
33. Lau, V. M., Gorin, C. F. & Kanan, M. W. Electrostatic control of regioselectivity via ion pairing in a Au (I)-catalyzed rearrangement. *Chem. Sci.* **5**, 4975–4979 (2014).
34. Jia, M., Cera, G., Perrotta, D., Monari, M. & Bandini, M. Taming gold(I)-counterion interplay in the de-aromatization of indoles with allenamides. *Chem. - A Eur. J.* **20**, 9875–9878 (2014).
35. Gregory L. Hamilton, Eun Joo Kang, Miriam Mba, F. D. T. A Powerful Chiral Counterion Strategy for Asymmetric Transition Metal Catalysis. *Science (80-.)*. **317**, 496–499 (2007).
36. Bandini, M., Bottoni, A., Chiarucci, M., Cera, G. & Miscione, G. Pietro. Mechanistic insights into enantioselective gold-catalyzed allylation of indoles with alcohols: The counterion effect. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 20690–20700 (2012).
37. Aikawa, K., Kojima, M. & Mikami, K. Axial chirality control of gold(biphep) complexes by chiral anions: Application to asymmetric catalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **48**, 6073–6077 (2009).
38. Biasiolo, L. *et al.* Diffusion NMR measurements on cationic linear gold(I) complexes. *Polyhedron* **92**, 52–59 (2015).
39. Wang, W., Hammond, G. B. & Xu, B. Ligand Effects and Ligand Design in Homogeneous Gold (I) Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 5697 (2012).
40. Kütt, A. *et al.* Equilibrium acidities of superacids. *J. Org. Chem.* **76**, 391–395 (2011).
41. Wang, W., Kumar, M., Hammond, G. B. & Xu, B. Enhanced reactivity in Homogeneous Gold catalysis through Hydrogen bonding. *Org. Lett.* **16**, 636–639 (2014).
42. Biasiolo, L. *et al.* Unexpected anion effect in the alkoxylation of alkynes catalyzed by N-heterocyclic carbene (NHC) cationic gold complexes. *Chem. - A Eur. J.* **20**, 14594–14598 (2014).

43. Trinchillo, M. *et al.* Extensive Experimental and Computational Study of Counterion Effect in the Reaction Mechanism of NHC-Gold(I)-Catalyzed Alkoxylation of Alkynes. *Organometallics* **35**, 641–654 (2016).
44. Ciancaleoni, G., Belpassi, L., Zuccaccia, D., Tarantelli, F. & Belanzoni, P. Counterion effect in the reaction mechanism of NHC gold(I)-catalyzed alkoxylation of alkynes: Computational insight into experiment. *ACS Catal.* **5**, 803–814 (2015).
45. Gaggioli, C. A. *et al.* Strong Electron-Donating Ligands Accelerate the Protodeauration Step in Gold(I)-Catalyzed Reactions: A Quantitative Understanding of the Ligand Effect. *Organometallics* **35**, 2275–2285 (2016).
46. Huang, J., Stevens, E. D. & Nolan, S. P. Stereoelectronic Effects Characterizing Nucleophilic Carbene Ligands Bound to the Cp*RuCl (Cp* = η^5 -C₅Me₅) Moiety: A Structural and Thermochemical Investigation. *Organometallics* **18**, 2370–2375 (1999).
47. Crabtree, R. H. NHC ligands versus cyclopentadienyls and phosphines as spectator ligands in organometallic catalysis. *J. Organomet. Chem.* **690**, 5451–5457 (2005).
48. Díez-González, S. & Nolan, S. P. Stereoelectronic parameters associated with N-heterocyclic carbene (NHC) ligands: A quest for understanding. *Coord. Chem. Rev.* **251**, 874–883 (2007).
49. Hahn, F. E. & Jahnke, M. C. Heterocyclic carbenes: Synthesis and coordination chemistry. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **47**, 3122–3172 (2008).
50. Herrmann, W. a. N-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **41**, 1290–1309 (2002).
51. Wang, H. M. J. & Lin, I. J. B. Facile Synthesis of Silver(I)–Carbene Complexes. Useful Carbene Transfer Agents. *Organometallics* **17**, 972–975 (1998).
52. Orbisaglia, S. *et al.* Synthesis, characterization, and catalytic activity of cationic NHC gold(III) pyridine complexes. *Organometallics* **32**, 4153–4164 (2013).
53. Braunstein, P. & Naud, F. Hemilability of Hybrid Ligands and the Coordination Chemistry of Oxazoline-Based Systems. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **40**, 680–699 (2001).
54. Specht, Z. G. *et al.* Enabling bifunctionality and hemilability of N-heteroaryl NHC complexes. *Chem. - A Eur. J.* **17**, 6606–6609 (2011).
55. Garner, M. E. *et al.* N-heterocyclic carbene gold(I) and silver(I) complexes bearing functional groups for bio-conjugation. *Dalton Trans.* **44**, 1914–23 (2015).
56. Pellei, M. *et al.* Synthesis and Biological Activity of Ester- and Amide-Functionalized Imidazolium Salts and Related Water-Soluble Coinage Metal N - Heterocyclic Carbene Complexes. *Inorg Chem.* **51**, 8973–9882 (2012).
57. Kiefer, C. *et al.* Coinage Metal Complexes of Bis-Alkynyl-Functionalized N-Heterocyclic

Carbenes: Reactivity, Photophysical Properties, and Quantum Chemical Investigations. *Chem. - A Eur. J.* **23**, 1591–1603 (2017).

58. Dinda, J., Adhikary, S. Das, Seth, S. K. & Mahapatra, A. Carbazole functionalized luminescent silver(I), gold(I) and gold(III)–N-heterocyclic carbene complexes: a new synthetic disproportionation approach towards Au(I)–NHC to provide Au(III)–NHC. *New J. Chem.* **37**, 431–438 (2013).
59. Jacques, B. *et al.* Synthesis, Characterization, and Catalytic Activity of Alcohol-Functionalized NHC Gold(I/III) Complexes. *Organometallics* **33**, 2326–2335 (2014).
60. Yang, J., Zhang, R., Wang, W., Zhang, Z. & Shi, M. Axially chiral N-heterocyclic carbene gold(I) complex catalyzed asymmetric Friedel-Crafts/cyclization reaction of nitrogen-tethered 1,6-enynes with indole derivatives. *Tetrahedron Asymmetry* **22**, 2029–2038 (2011).
61. Sun, Y. W., Xu, Q. & Shi, M. Synthesis of axially chiral gold complexes and their applications in asymmetric catalyses. *Beilstein J. Org. Chem.* **9**, 2224–2232 (2013).
62. Brill, M. *et al.* Synthesis and characterization of gold(I) complexes of dibenzotropyliidene-functionalized NHC ligands (Trop-NHCs). *Organometallics* **34**, 263–274 (2015).
63. Villaverde, G., Corma, A., Iglesias, M. & Sánchez, F. Heterogenized gold complexes: Recoverable catalysts for multicomponent reactions of aldehydes, terminal alkynes, and amines. *ACS Catal.* **2**, 399–406 (2012).
64. Lo, V. K. Y., Kung, K. K. Y., Wong, M. K. & Che, C. M. Gold(III) (C^N) complex-catalyzed synthesis of propargylamines via a three-component coupling reaction of aldehydes, amines and alkynes. *J. Organomet. Chem.* **694**, 583–591 (2009).
65. Delgado-Rebollo, M. *et al.* Catalytic hydrocarbon functionalization with gold complexes containing n-heterocyclic carbene ligands with pendant donor groups. *Eur. J. Inorg. Chem.* 1380–1386 (2012). doi:10.1002/ejic.201101158
66. Wu, Y.-J. *Name Reactions for Carbocyclic Ring Formations*. (John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, N. J., 2010).
67. Xu, Q., Gu, P., Wang, F. & Shi, M. Selectfluor promoted NHC–oxazoline gold(I) complex catalyzed cycloaddition/oxidation reaction of enynones with alkenes. *Org. Chem. Front.* **2**, 1475–1484 (2015).
68. Wimberg, J., Meyer, S., Dechert, S. & Meyer, F. Gold(I), gold(III), and heterometallic gold(I)-silver(I) and gold(I)-copper(I) complexes of a pyridazine-bridged NHC/pyrazole hybrid ligand and their initial application in catalysis. *Organometallics* **31**, 5025–5033 (2012).
69. Pazicky, M. *et al.* Synthesis, reactivity, and electrochemical studies of gold(I) and gold(III) complexes supported by N-heterocyclic carbenes and their application in catalysis.

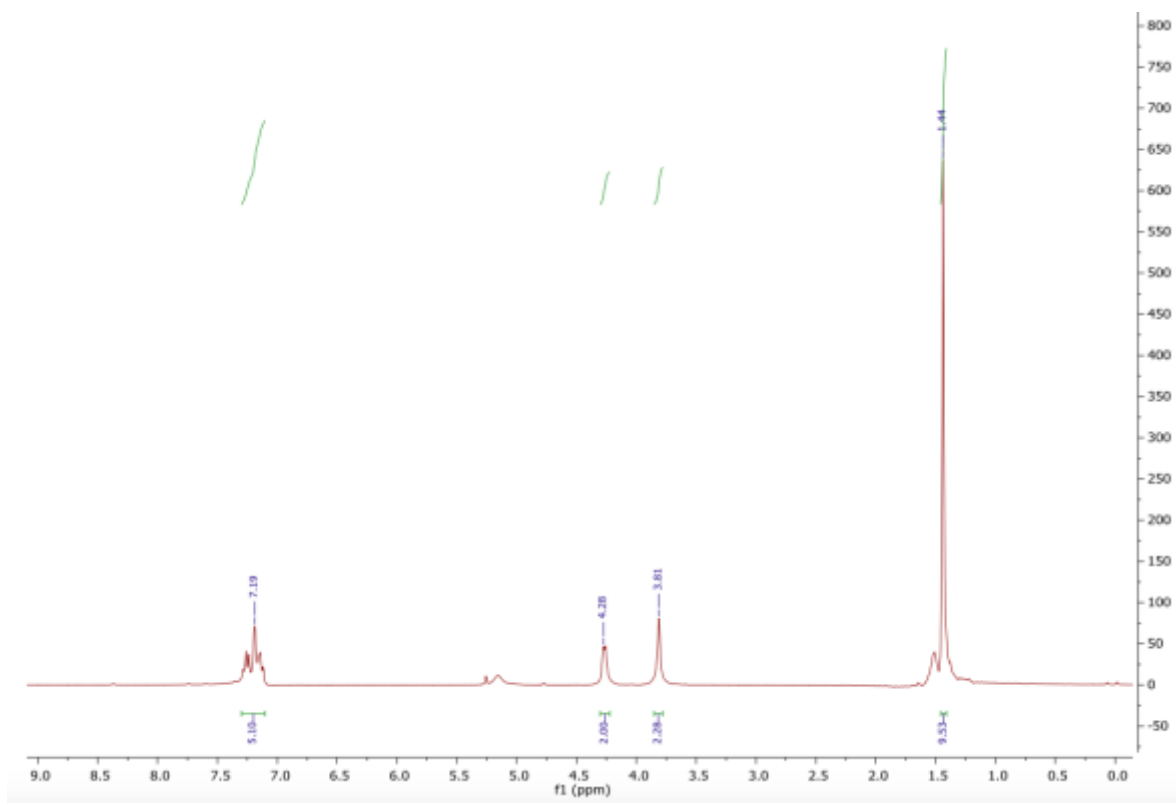
Organometallics **29**, 4448–4458 (2010).

70. Tomás-Mendivil, E. *et al.* Cycloisomerization versus hydration reactions in aqueous media: A Au(III)-NHC catalyst that makes the difference. *Org. Lett.* **14**, 2520–2523 (2012).
71. Tomás-Mendivil, E., Toullec, P. Y., Borge, J., Conejero, S. & Michelet, V. Water-Soluble Gold (I) and Gold (III) Complexes with Sulfonated N-Heterocyclic Carbene Ligands: Synthesis, Characterization, and Application in the Catalytic Cycloisomerization of γ -Alkynoic Acids into Enol-Lactones. *ACS Catal.* (2013).
72. Almássy, A., Nagy, C. E., Bényei, A. C. & Joó, F. Novel sulfonated N-heterocyclic carbene gold(I) complexes: Homogeneous gold catalysis for the hydration of terminal alkynes in aqueous media. *Organometallics* **29**, 2484–2490 (2010).
73. Czégéni, C. E., Papp, G., Kathó, Á. & Joó, F. Water-soluble gold(I)-NHC complexes of sulfonated IMes and SIMes and their catalytic activity in hydration of alkynes. *J. Mol. Catal. A Chem.* **340**, 1–8 (2011).
74. Dardonville, C. *et al.* Synthesis and pharmacological studies of new hybrid derivatives of fentanyl active at the μ -opioid receptor and I2-imidazoline binding sites. *Bioorganic Med. Chem.* **14**, 6570–6580 (2006).
75. Yraola, F. *et al.* New efficient substrates for semicarbazide-sensitive amine oxidase/VAP-1 enzyme: Analysis by SARs and computational docking. *J. Med. Chem.* **49**, 6197–6208 (2006).
76. Ahrens, S., Peritz, A. & Strassner, T. Tunable aryl alkyl ionic liquids (TAAILs): The next generation of ionic liquids. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **48**, 7908–7910 (2009).
77. Long, Y. Q. *et al.* Rational Design and Synthesis of Novel Dimeric Diketoacid-Containing Inhibitors of HIV-1 Integrase: Implication for Binding to Two Metal Ions on the Active Site of Integrase. *J. Med. Chem.* **47**, 2561–2573 (2004).
78. Gibson, M. S. & Bradshaw, R. W. The Gabriel Synthesis of Primary Amines. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **7**, 919–930 (1968).
79. Schneider, S. E., Bishop, P. A., Salazar, M. A., Bishop, O. A. & Anslyn, E. V. Solid phase synthesis of oligomeric guanidiniums. *Tetrahedron* **54**, 15063–15086 (1998).
80. Warsink, S. *et al.* NHC ligands with a secondary pyrimidyl donor for electron-rich palladium(0) complexes. *Organometallics* **29**, 4555–4561 (2010).
81. Ruddlesden, A. J., Mewis, R. E., Green, G. G. R., Whitwood, A. C. & Duckett, S. B. Catalytic Transfer of Magnetism Using a Neutral Iridium Phenoxide Complex. *Organometallics* **34**, 2997–3006 (2015).
82. Darbre, T., Dubs, C., Rusanov, E. & Stoeckli-Evans, H. Syntheses of Zinc Complexes with Multidentate Nitrogen Ligands: New Catalysts for Aldol Reactions. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**,

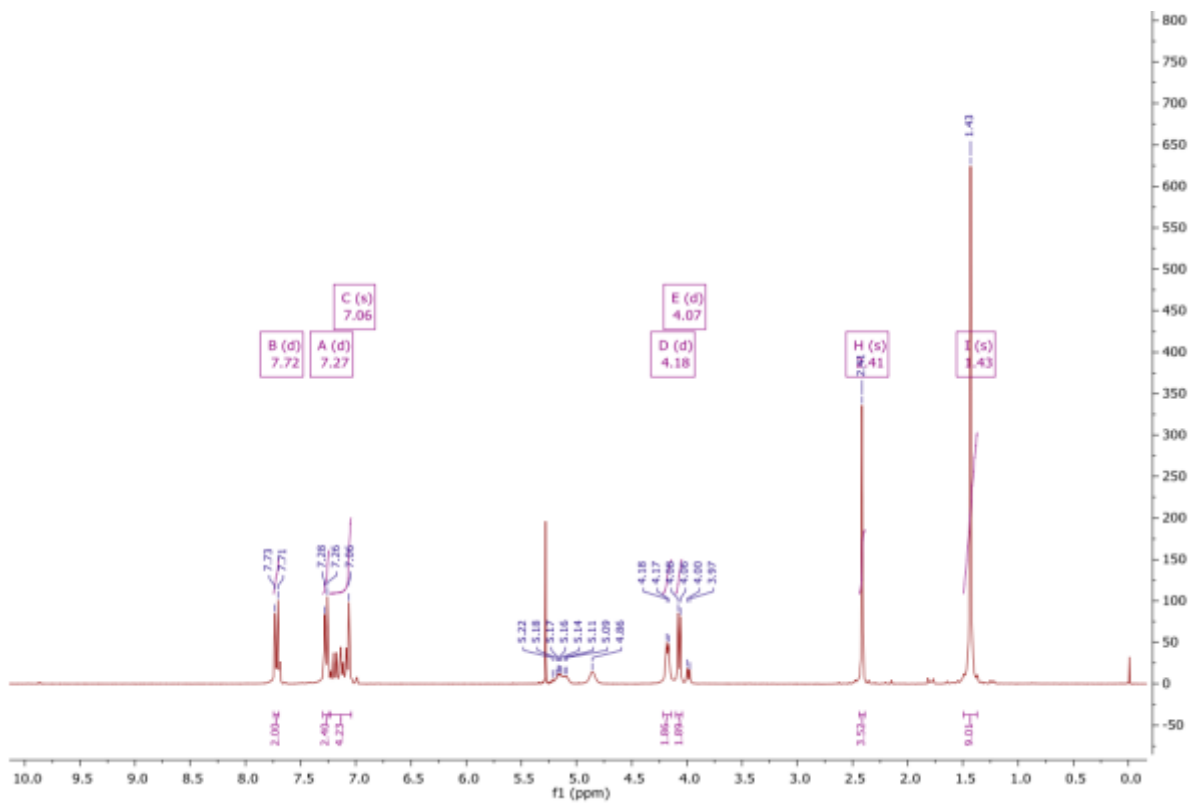
3284–3291 (2002).

83. An, H., Haly, B. D., Fraser, A. S., Guinosso, C. J. & Cook, P. D. Solution phase combinatorial chemistry. Synthesis of novel linear pyridinopolyamine libraries with potent antibacterial activity. *J. Org. Chem.* **62**, 5156–5164 (1997).
84. Woodhead, S. J. *et al.* Astex Therapeutics Limited. Anticancer benzopyrazines via the inhibition of FGFR kinases. WO2013/61081 A1, 2.5.2013, p. 175, compound 43.

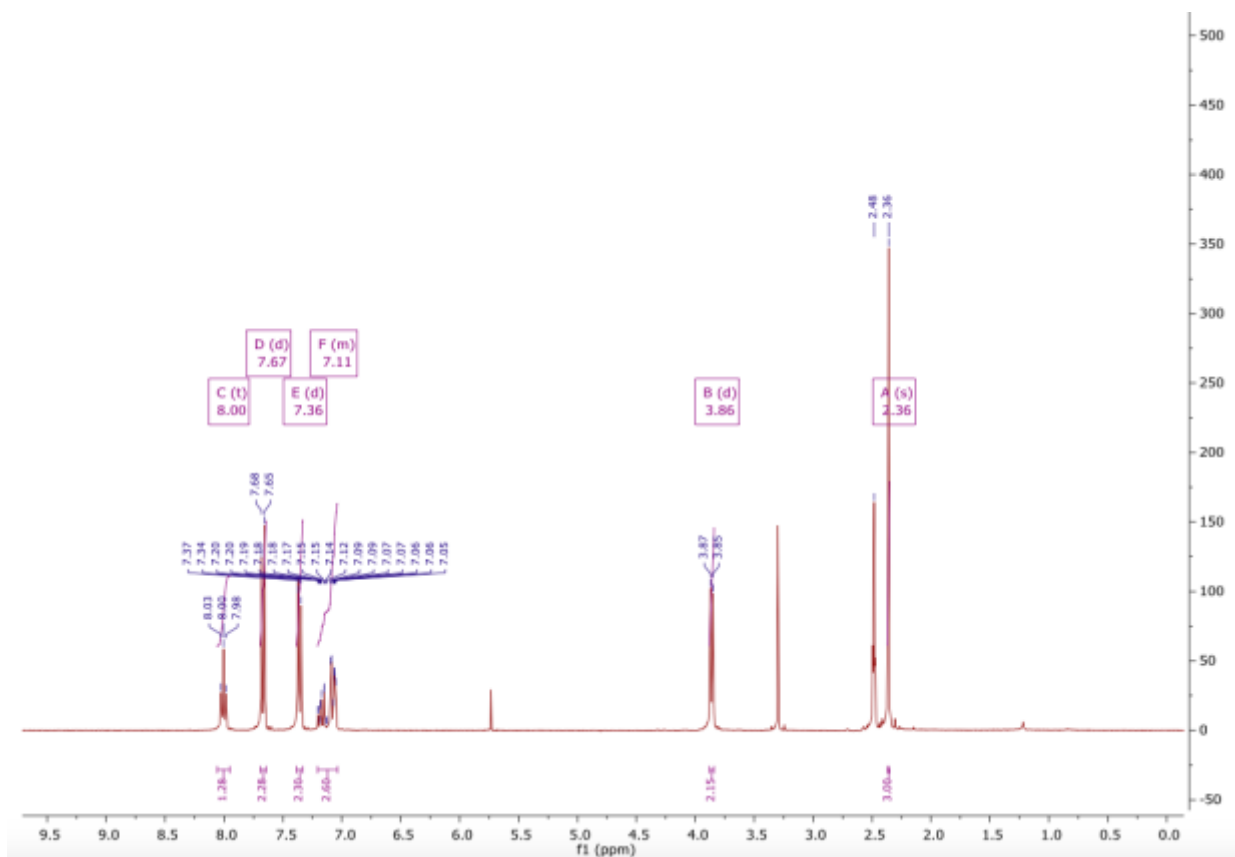
9 Liitteet



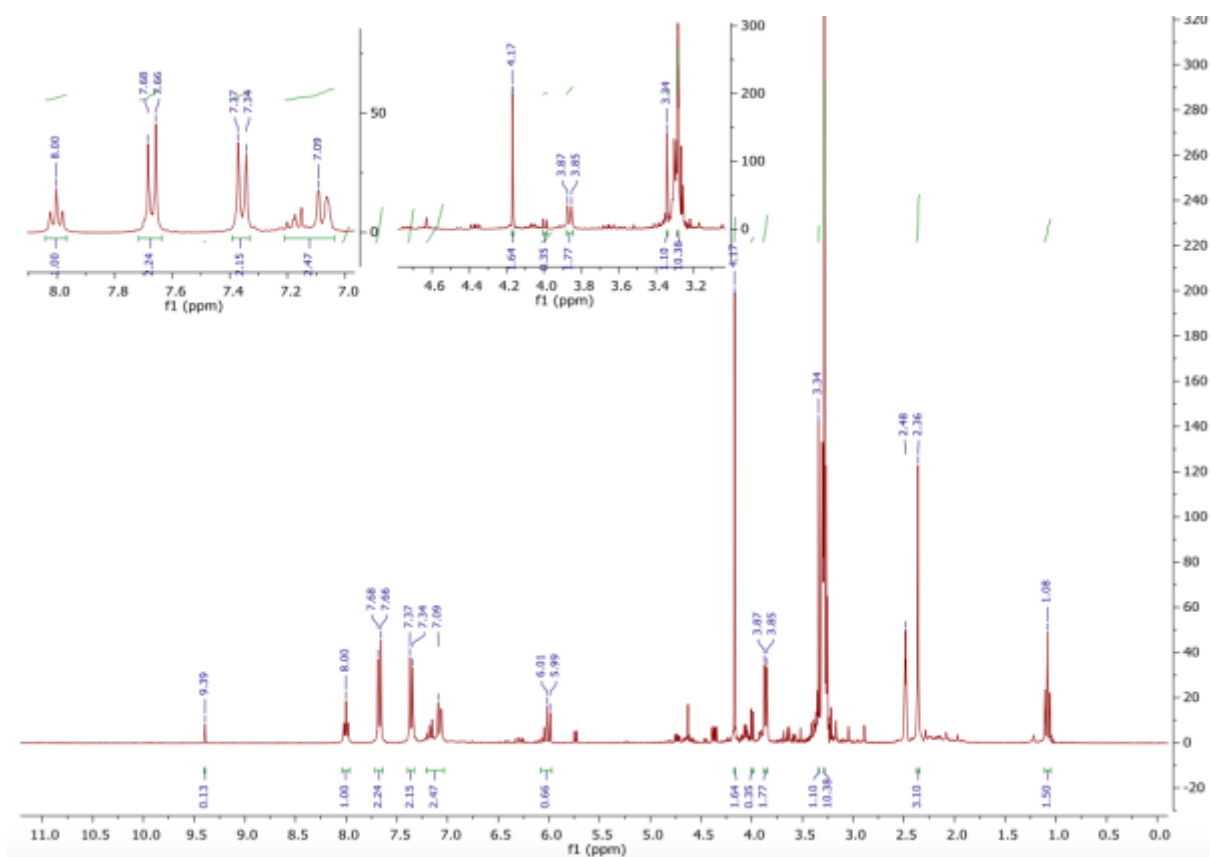
Liite 1. Yhdisteen **170** ¹H-NMR-spektri.



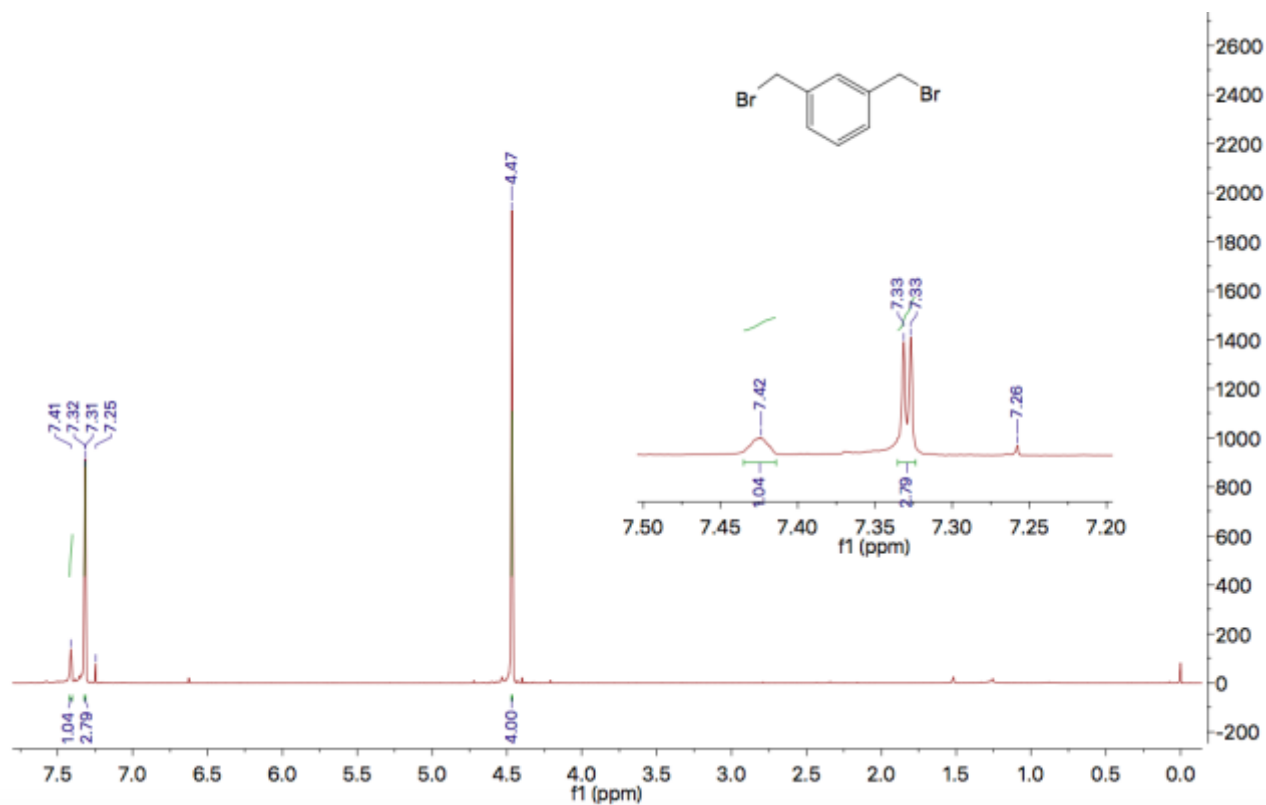
Liite 2. Yhdisteen **171** ¹H-NMR-spektri.



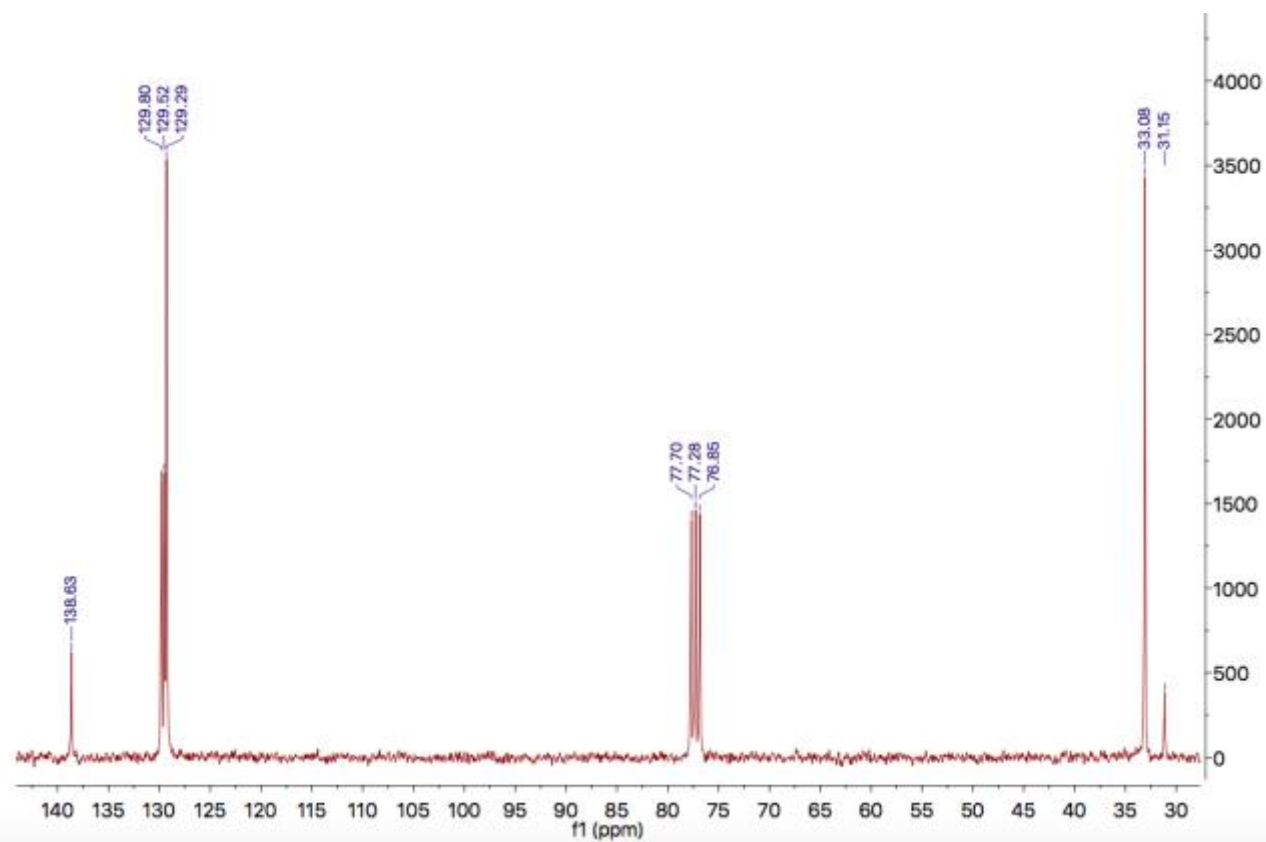
Liite 3. Yhdisteen **172** ^1H -NMR-spektri. Mitattu d_6 -DMSO:ssa (2,48 ppm), epäpuhtautena vesi (n. 3,3 ppm).



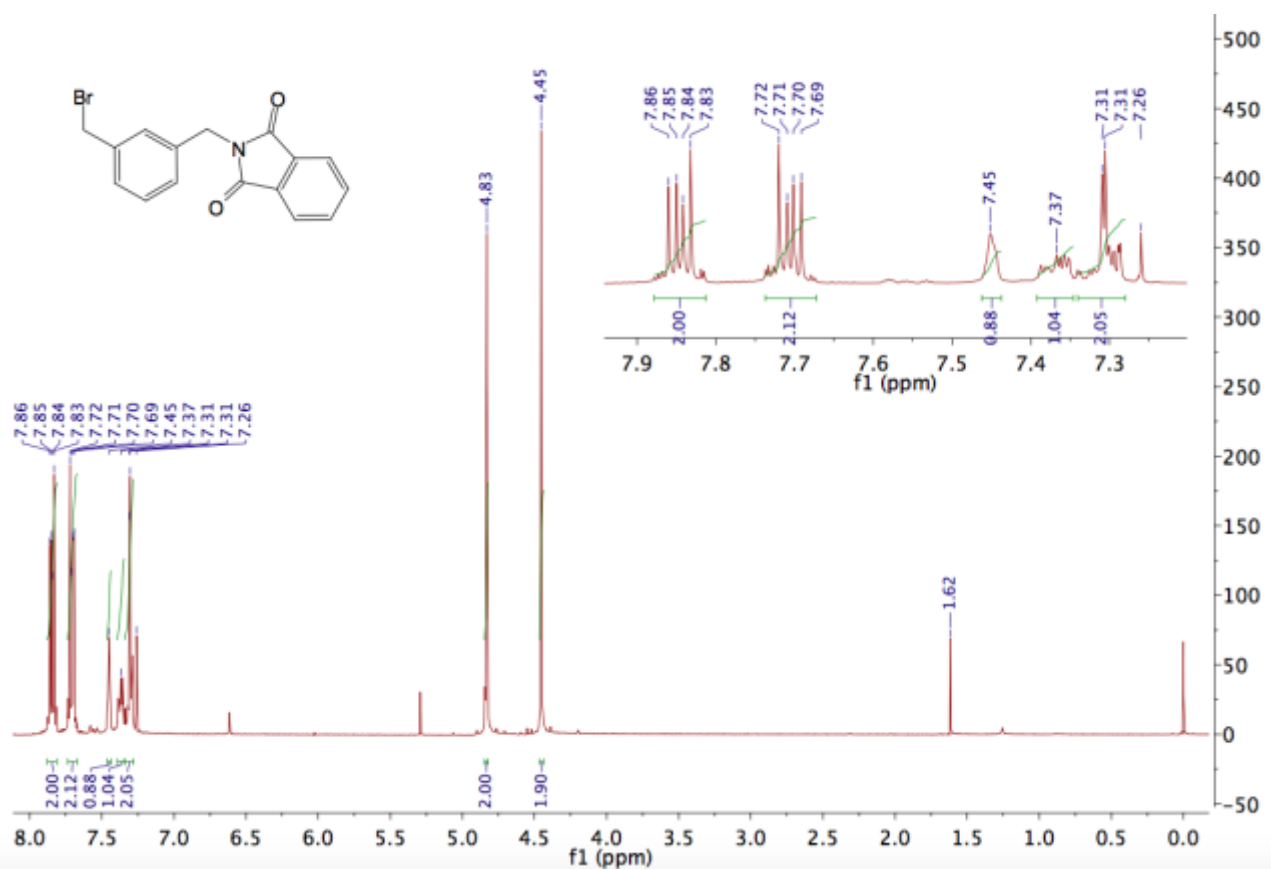
Liite 4. Ensimmäisen imidatsoliumsynteesikokeilun lähtöainetta muistuttavan tuotteen ^1H -NMR-spektri mitattu d_6 -DMSO:ssa.



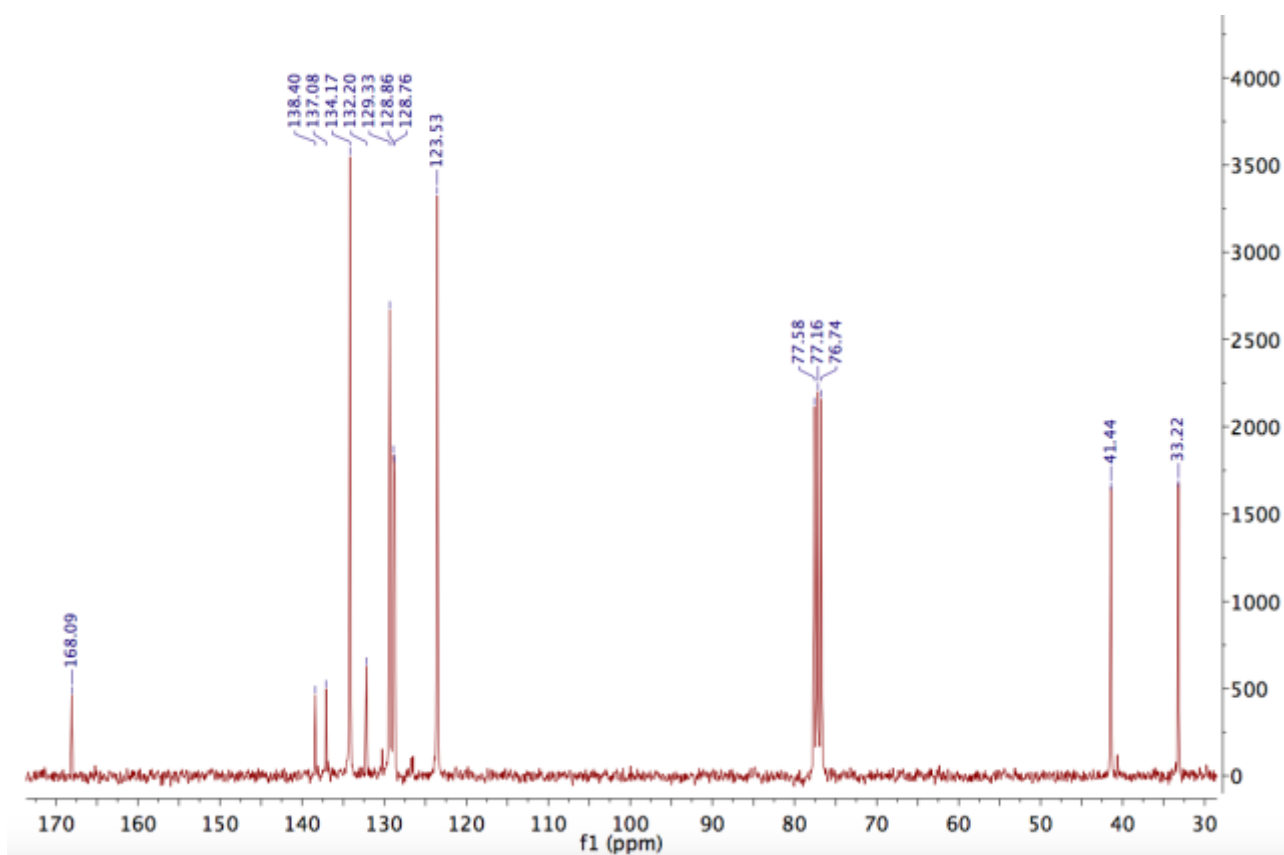
Liite 5. Yhdisteen **177** ¹H-NMR-spektri.



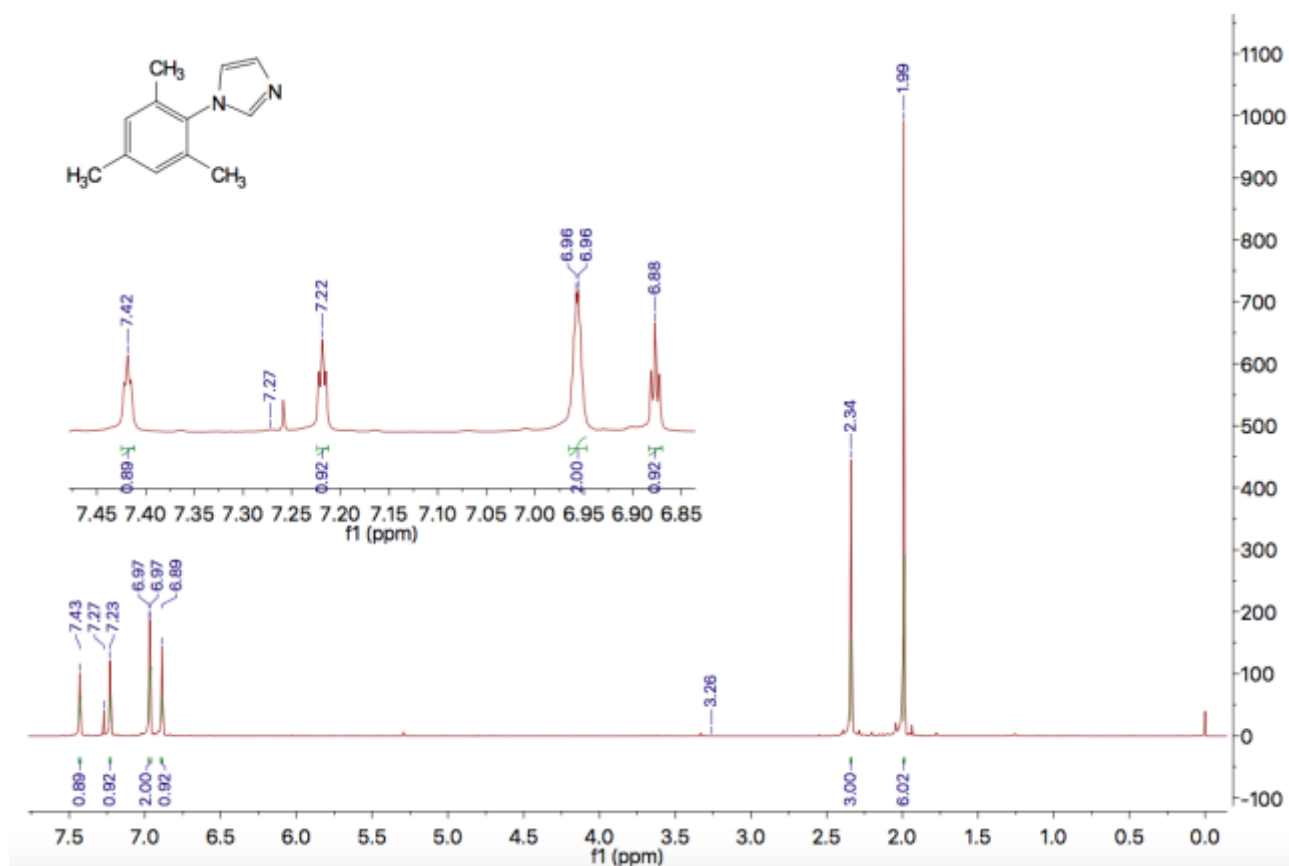
Liite 6. Yhdisteen **177** ¹³C-NMR-spektri.



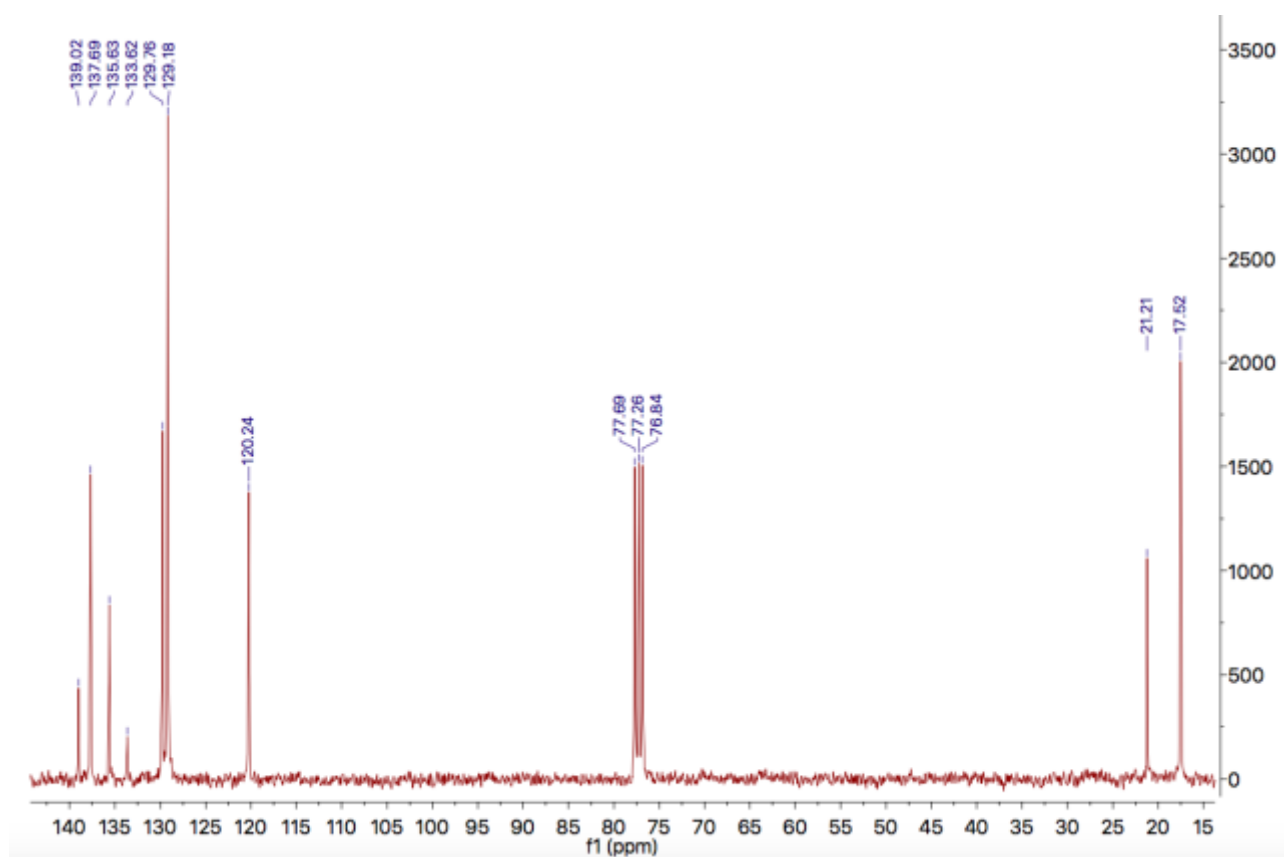
Liite 7. Yhdisteen **179** ¹H-NMR-spektri.



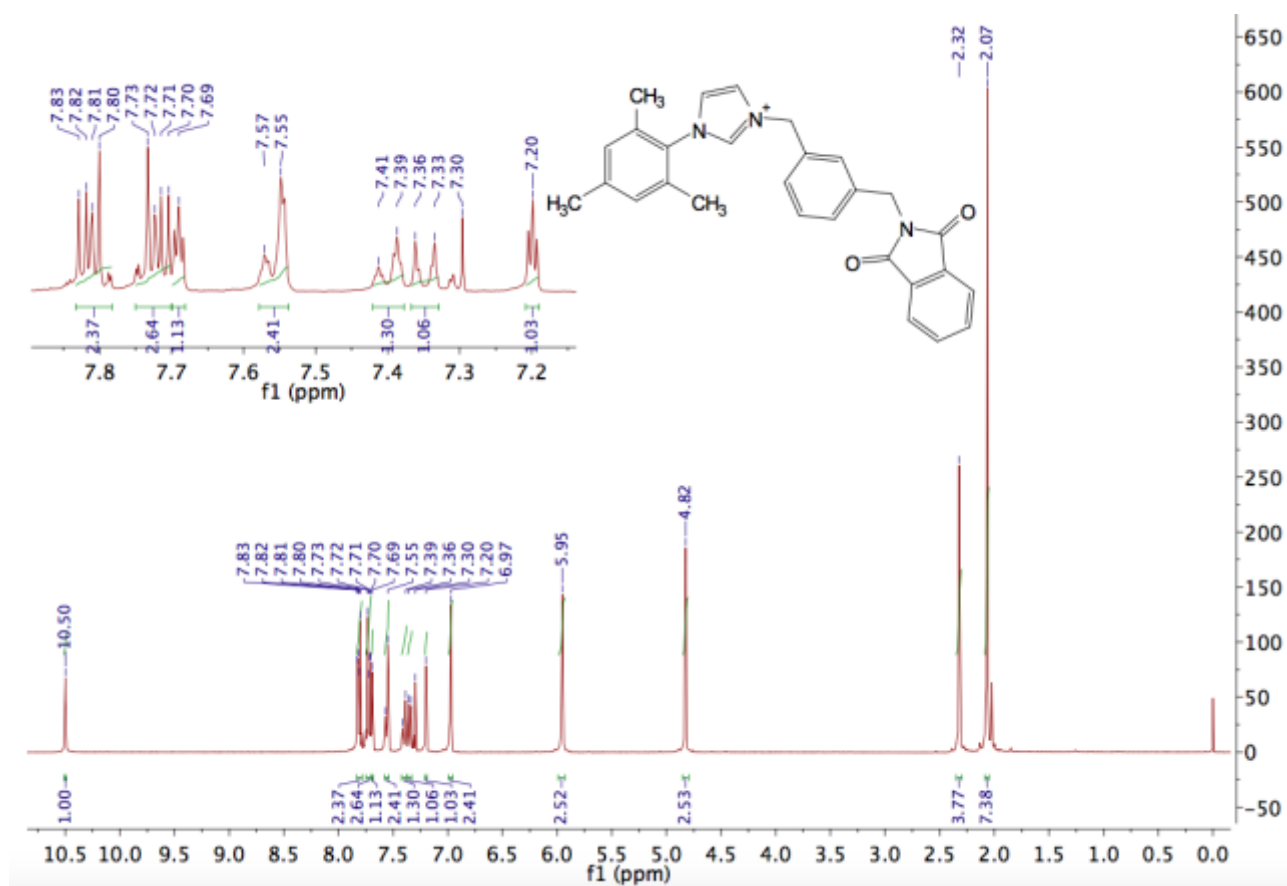
Liite 8. Yhdisteen **179** ¹³C-NMR-spektri.



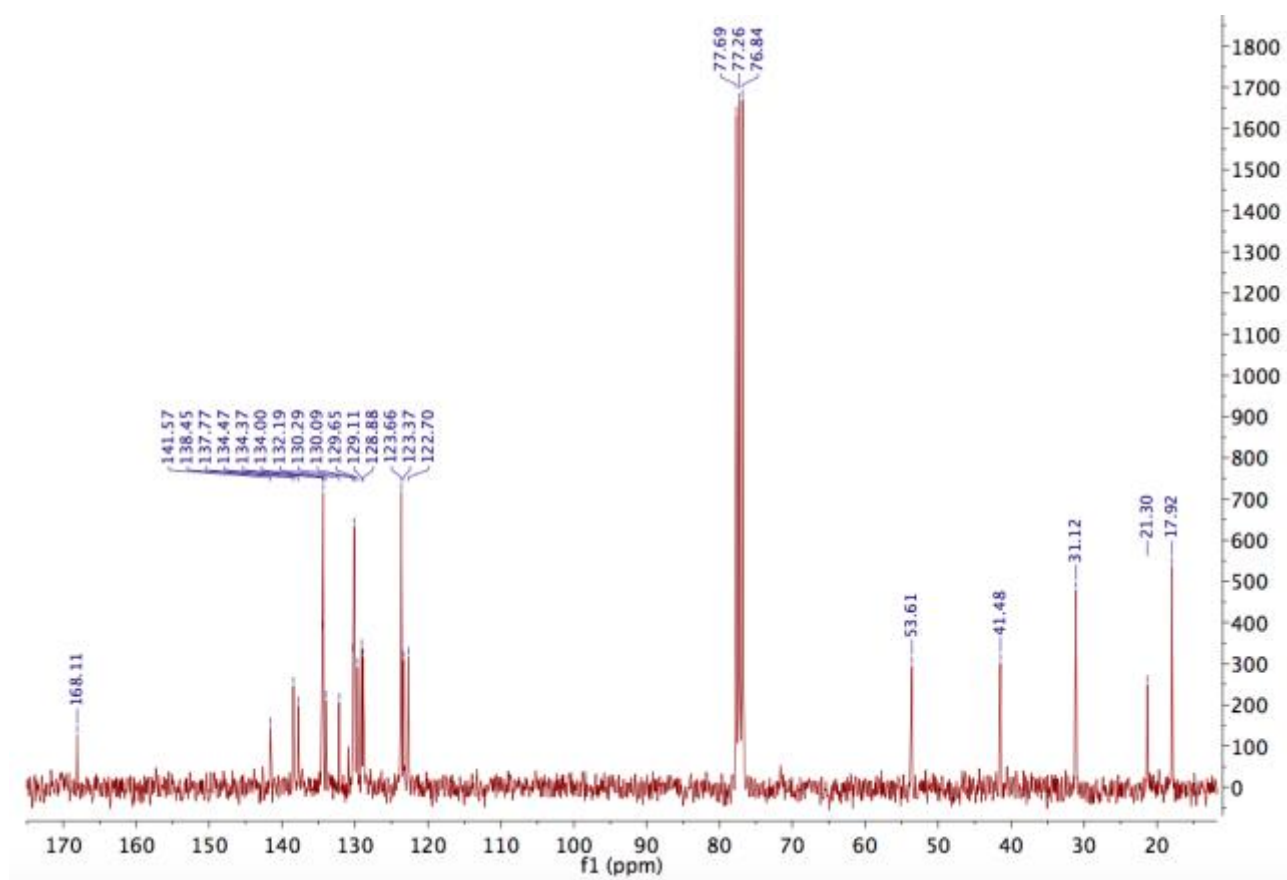
Liite 9. Yhdisteen **180** ¹H-NMR-spektri.



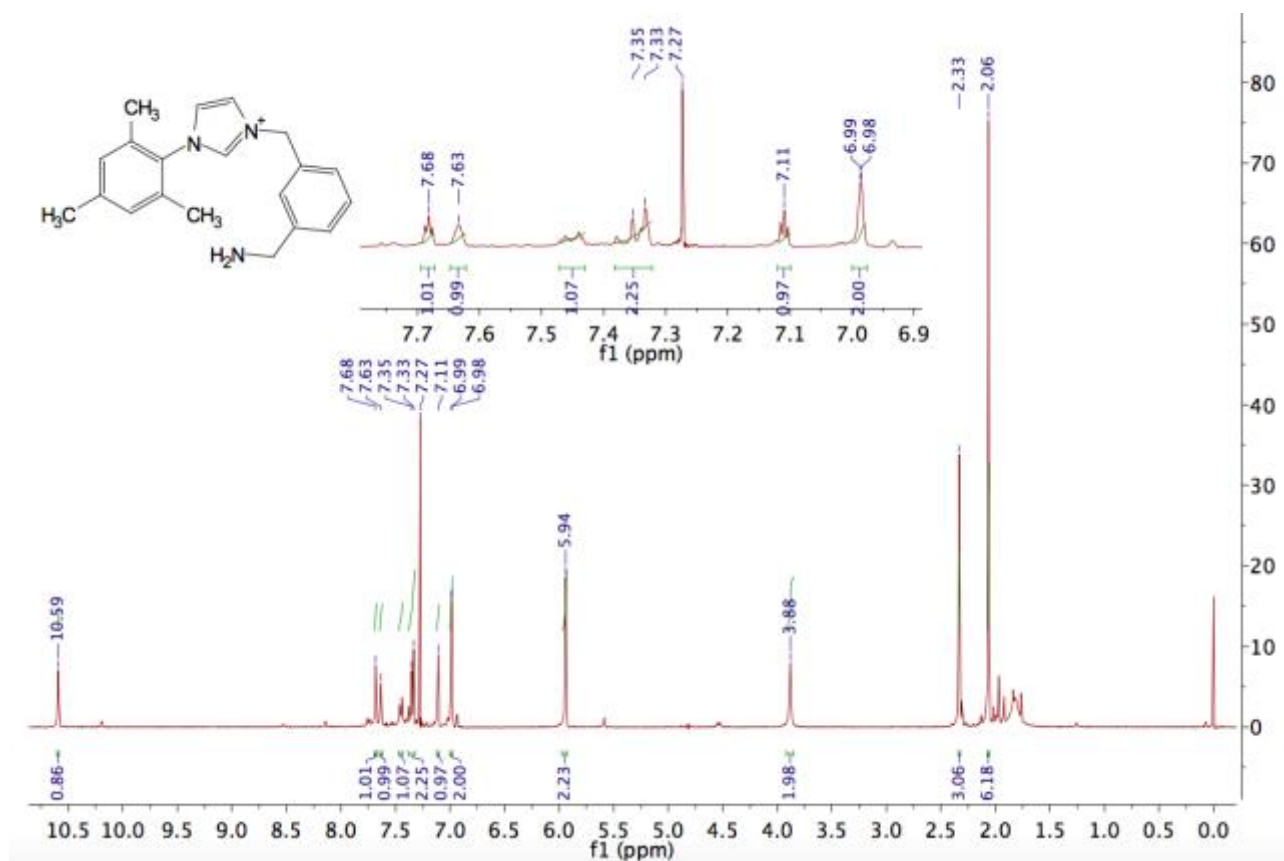
Liite 10. Yhdisteen **180** ¹³C-NMR-spektri.



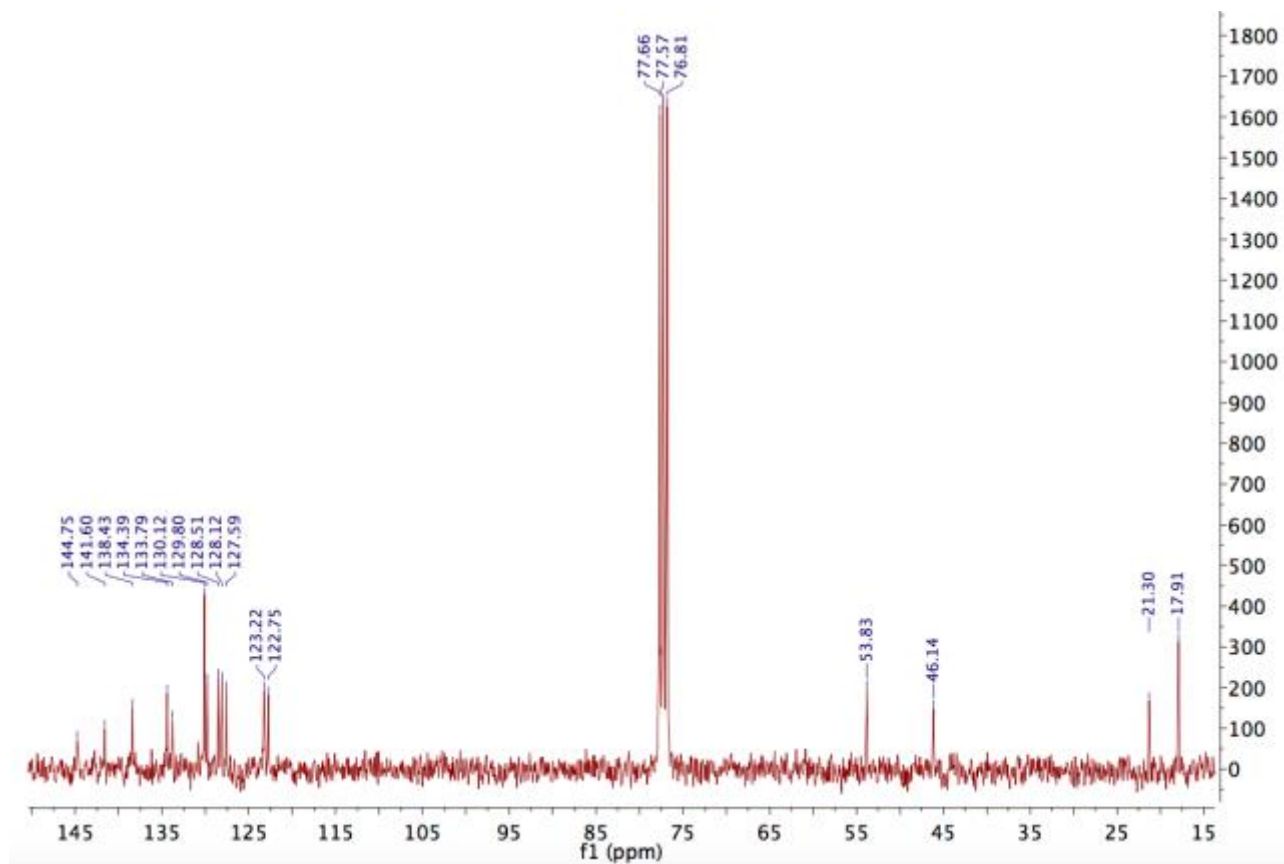
Liite 11. Yhdisteen **181** ¹H-NMR-spektri.



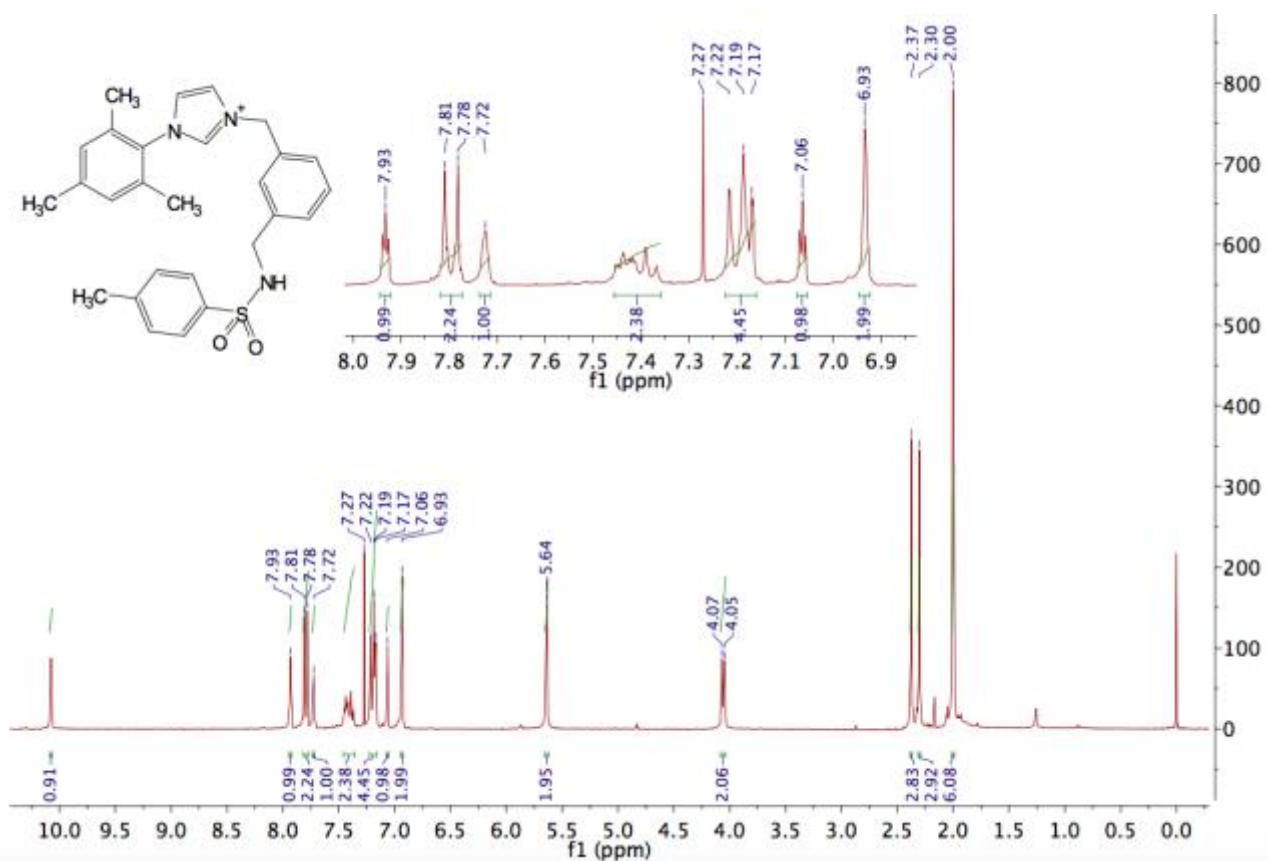
Liite 12. Yhdisteen **181** ¹³C-NMR-spektri.



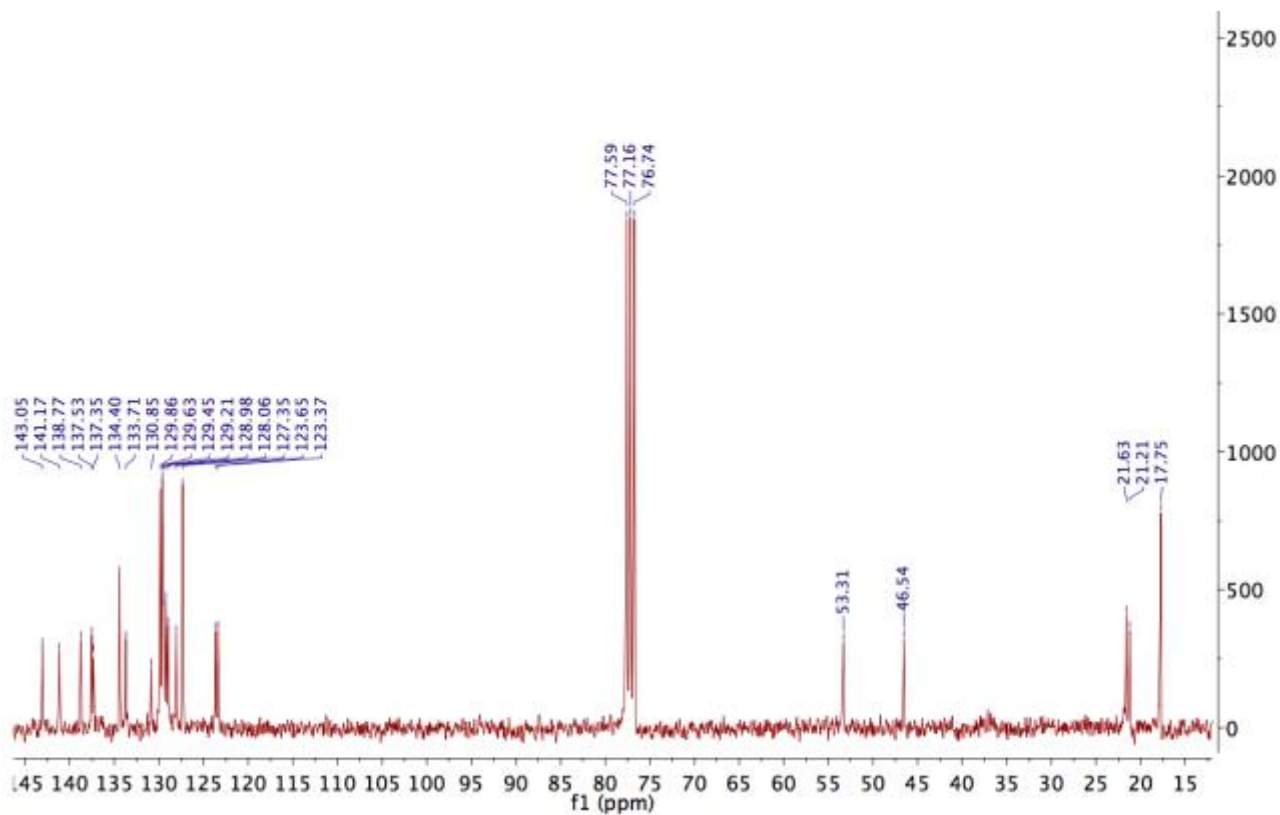
Liite 13. Yhdisteen **182** ¹H-NMR-spektri.



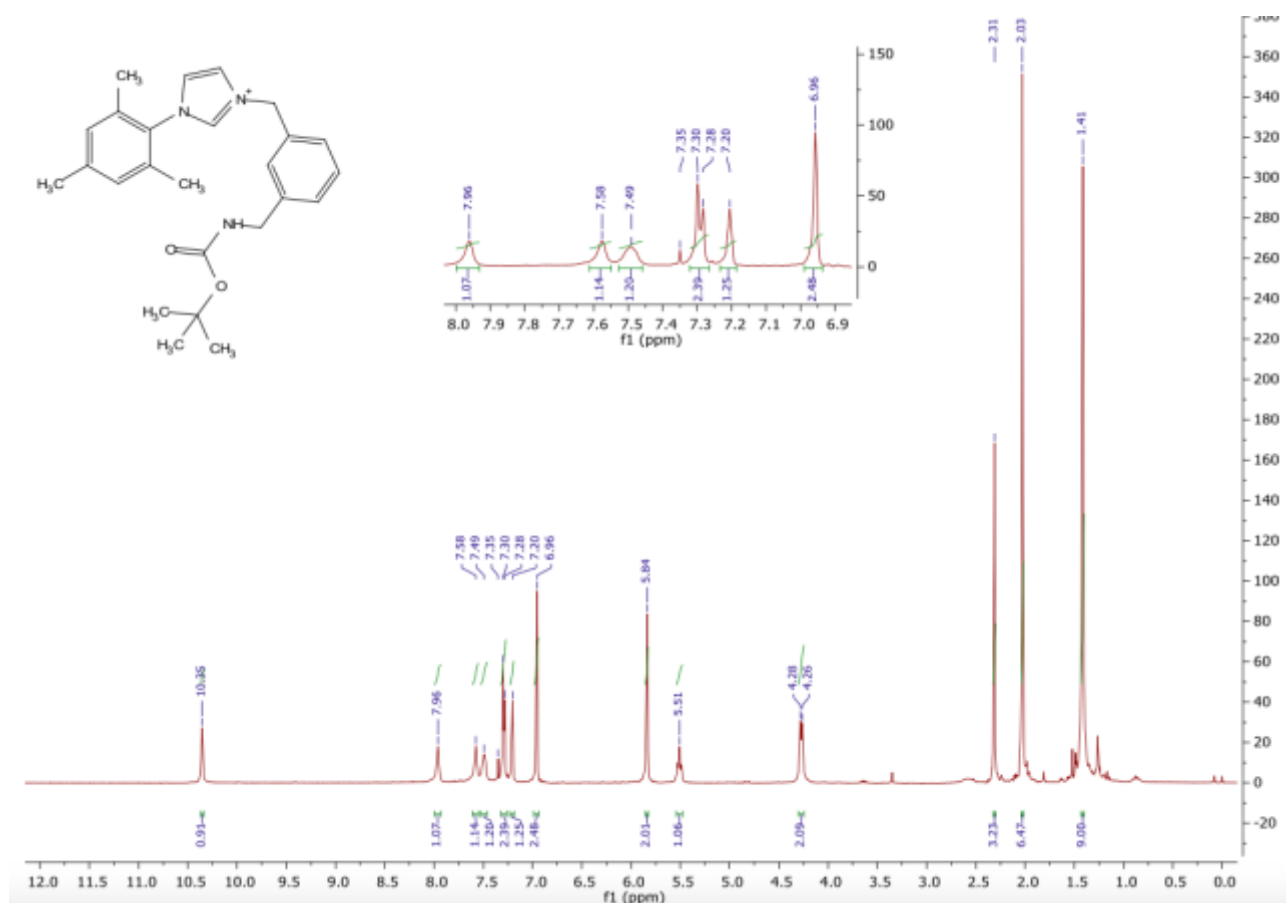
Liite 14. Yhdisteen **182** ¹³C-NMR-spektri.



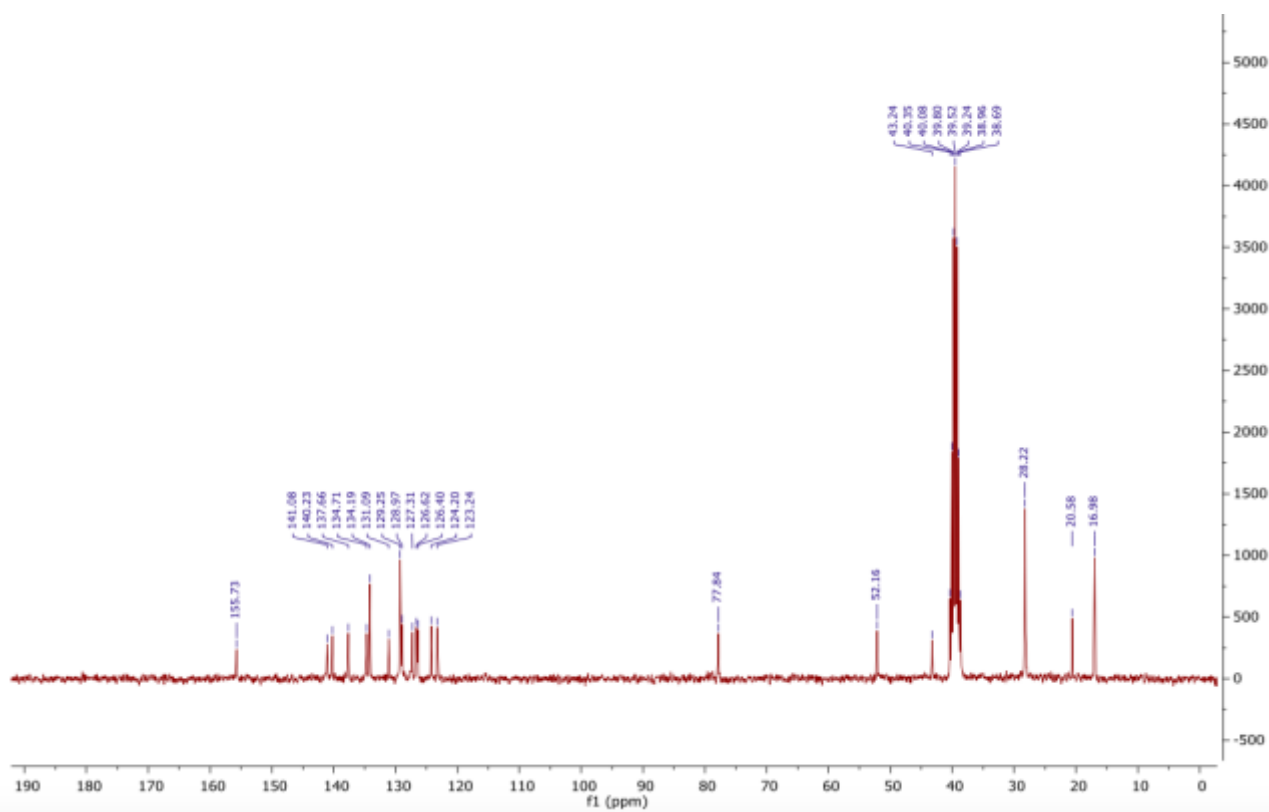
Liite 15. Yhdisteen **175** $^1\text{H-NMR}$ -spektri.



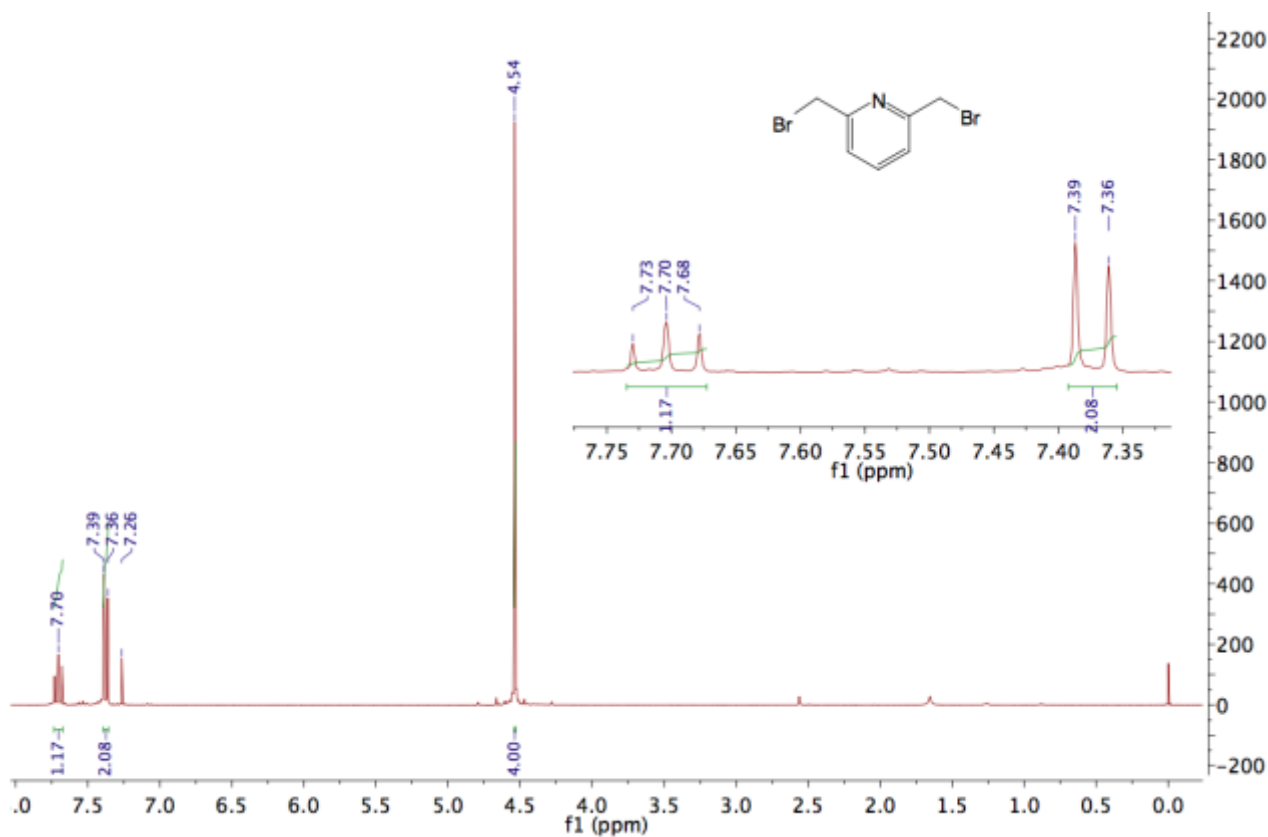
Liite 16. Yhdisteen **175** $^{13}\text{C-NMR}$ -spektri.



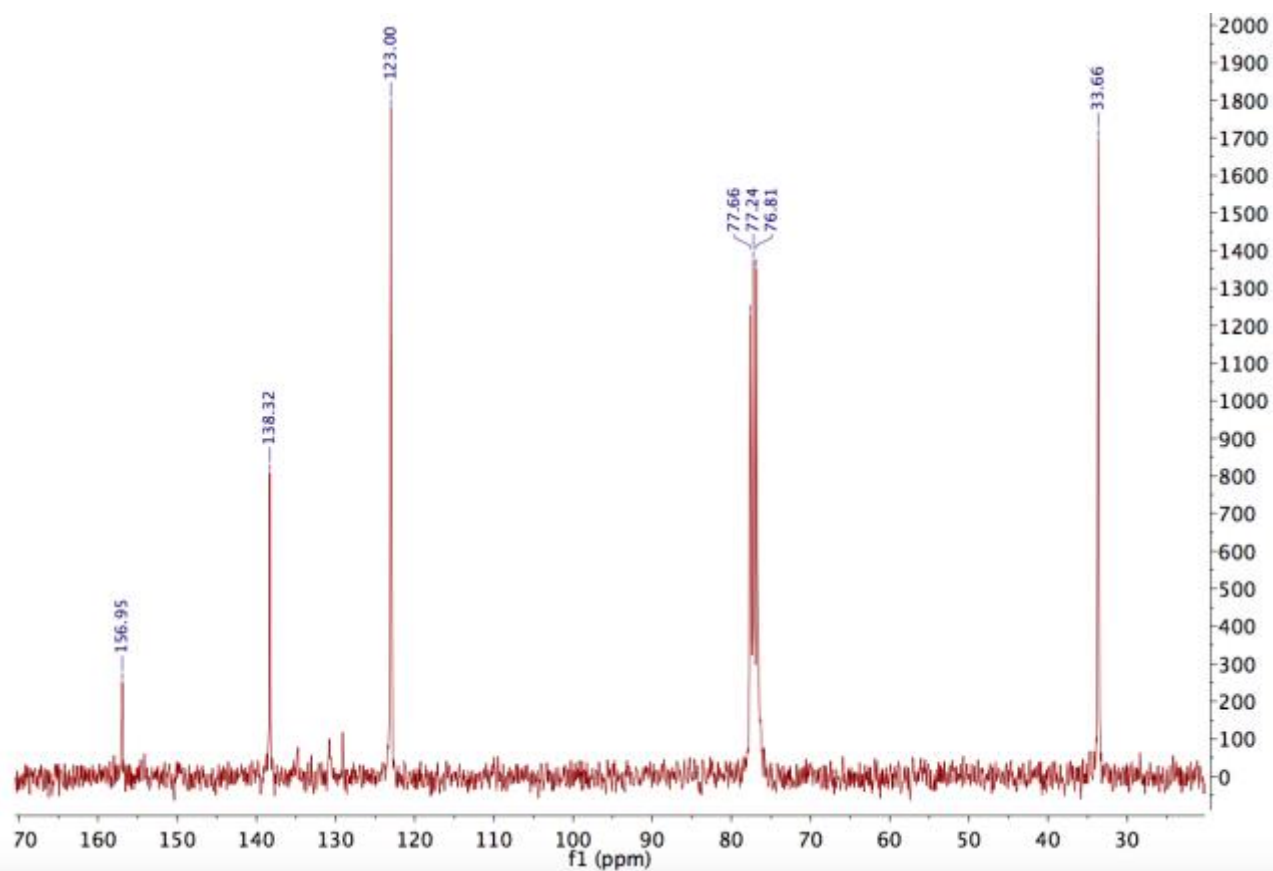
Liite 17. Yhdisteen **183** ^1H -NMR-spektri.



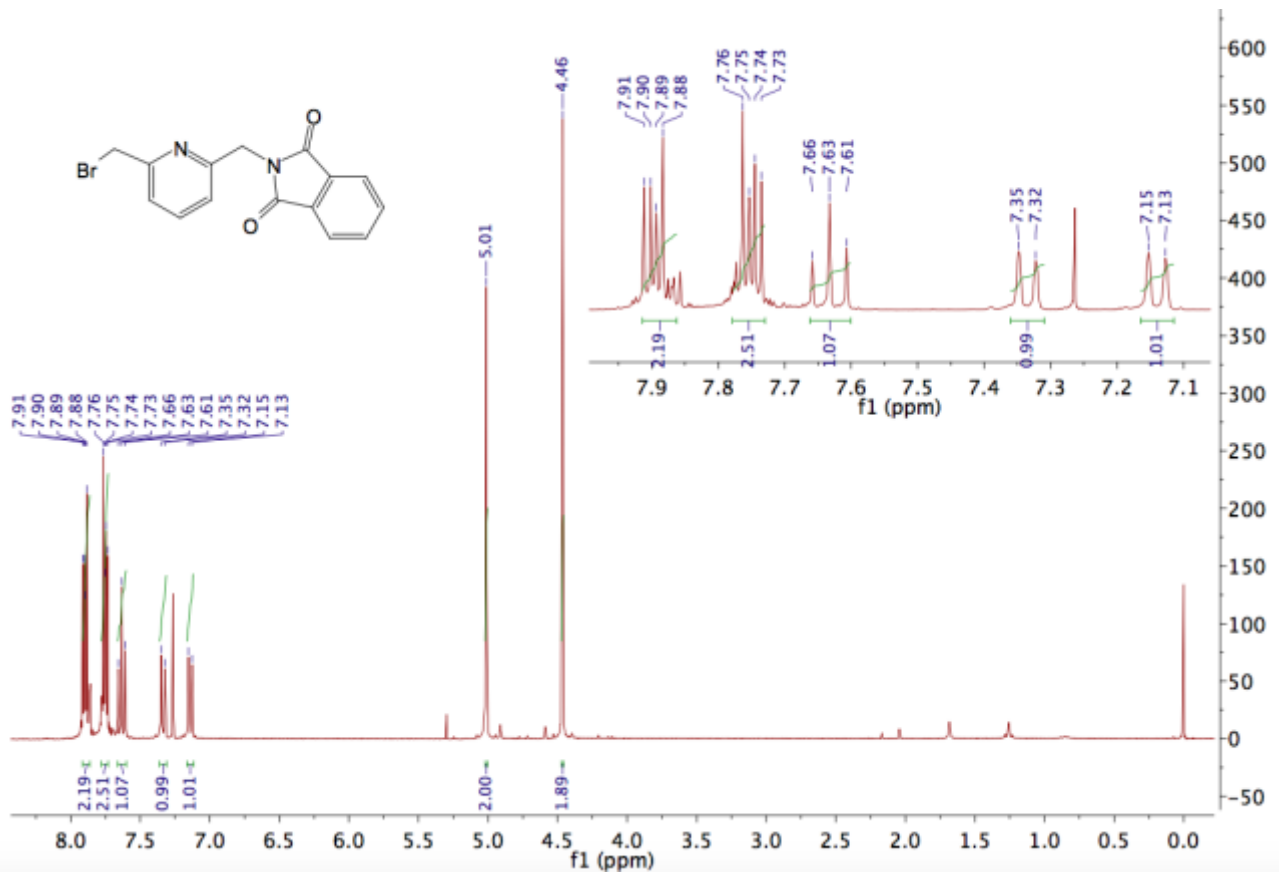
Liite 18. Yhdisteen **183** ^{13}C -NMR-spektri.



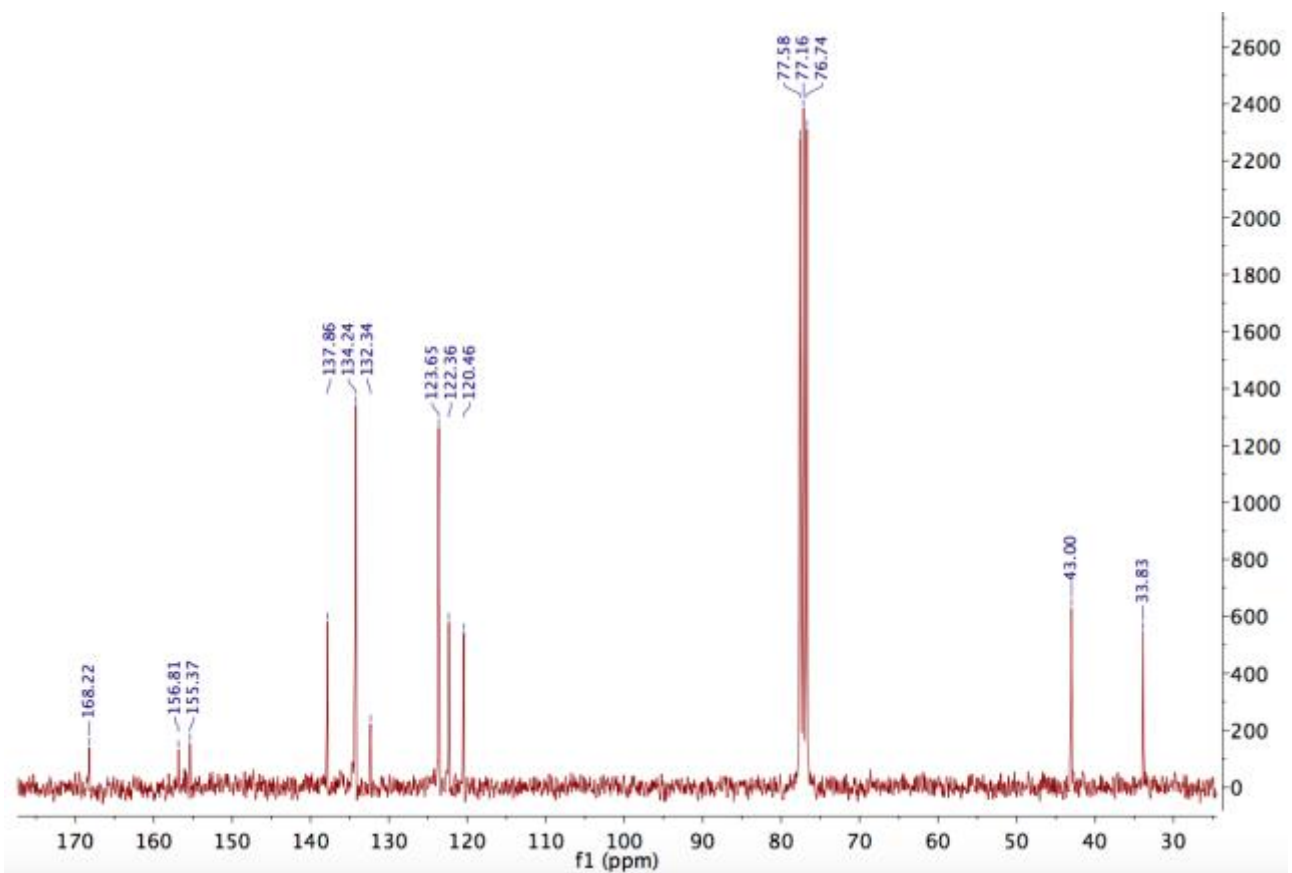
Liite 19. Yhdisteen **190** ^1H -NMR-spektri.



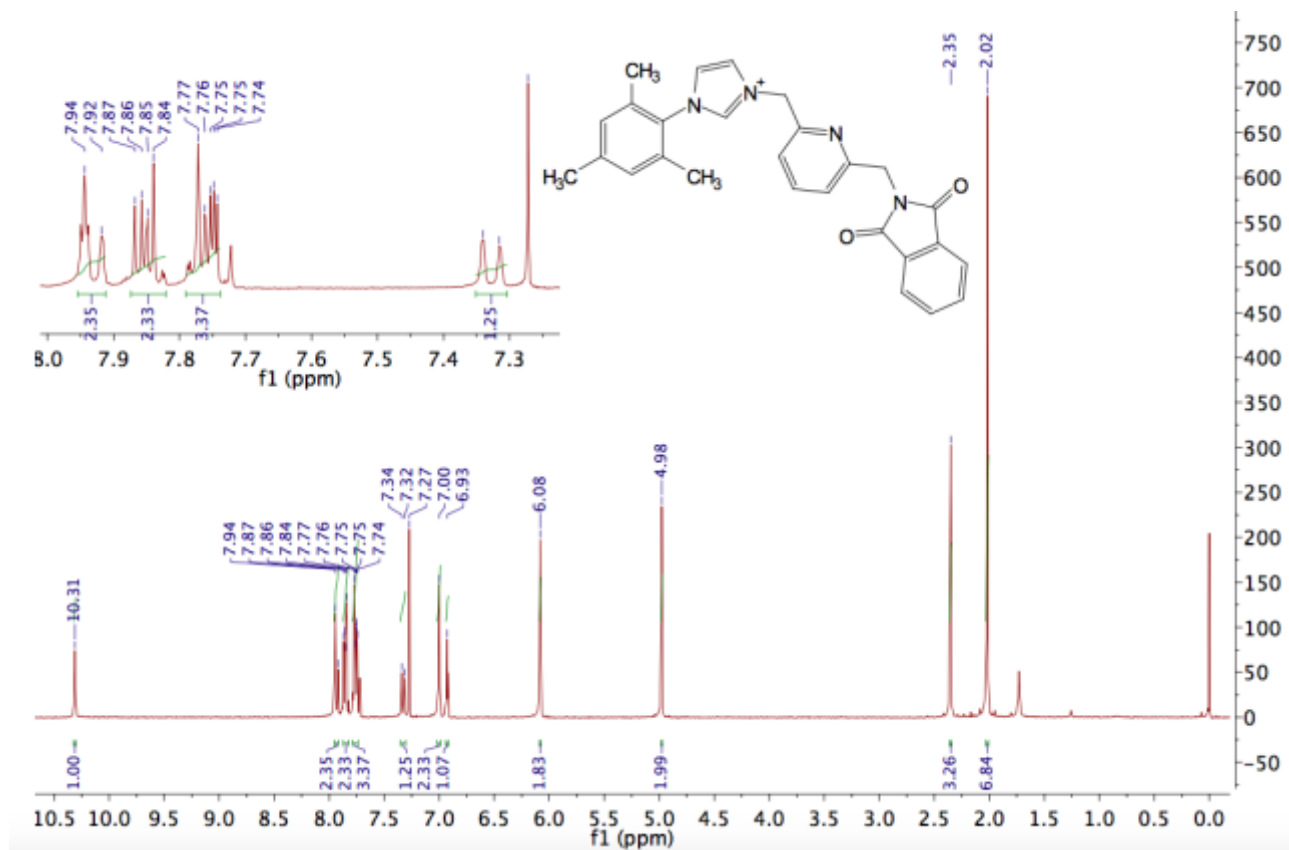
Liite 20. Yhdisteen **190** ^{13}C -NMR-spektri.



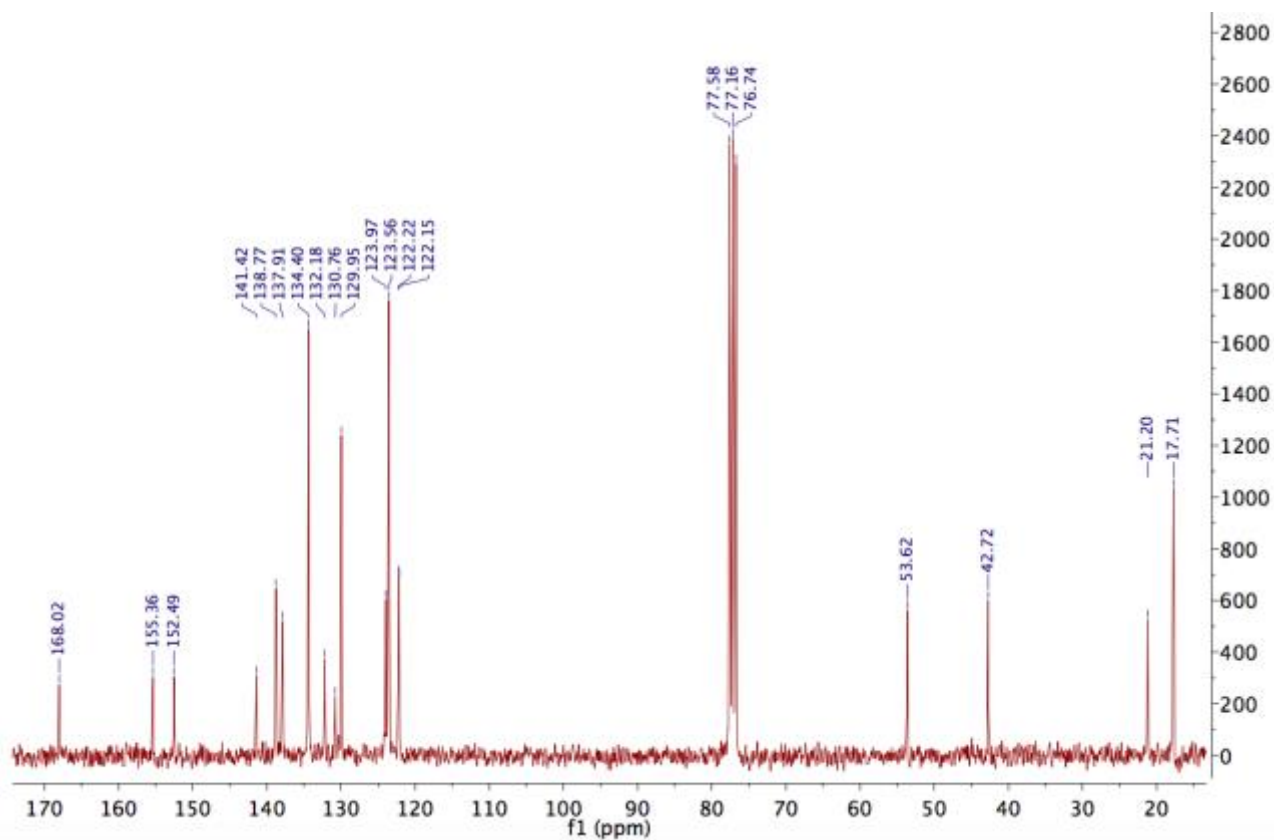
Liite 21. Yhdisteen **191** ¹H-NMR-spektri.



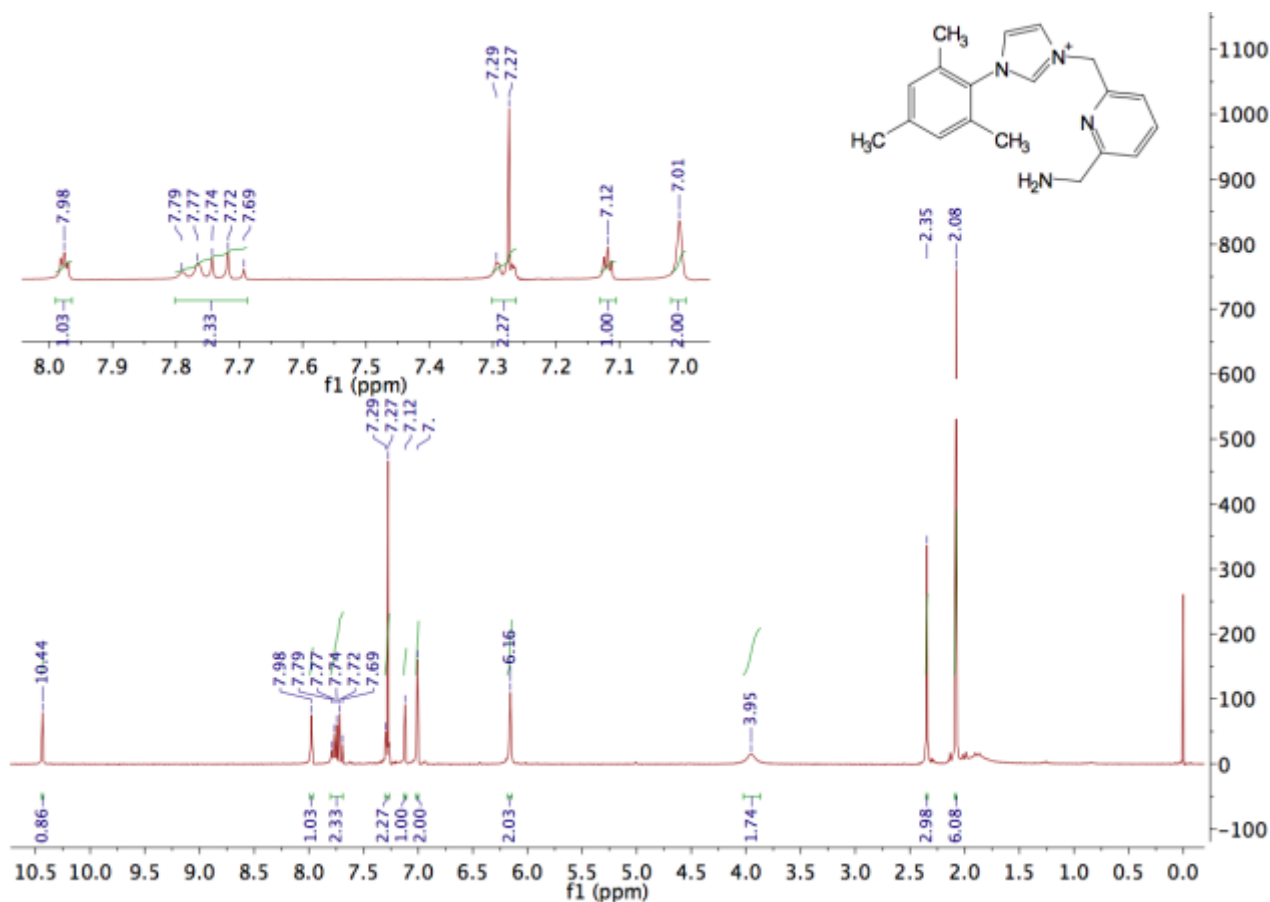
Liite 22. Yhdisteen **191** ¹³C-NMR-spektri.



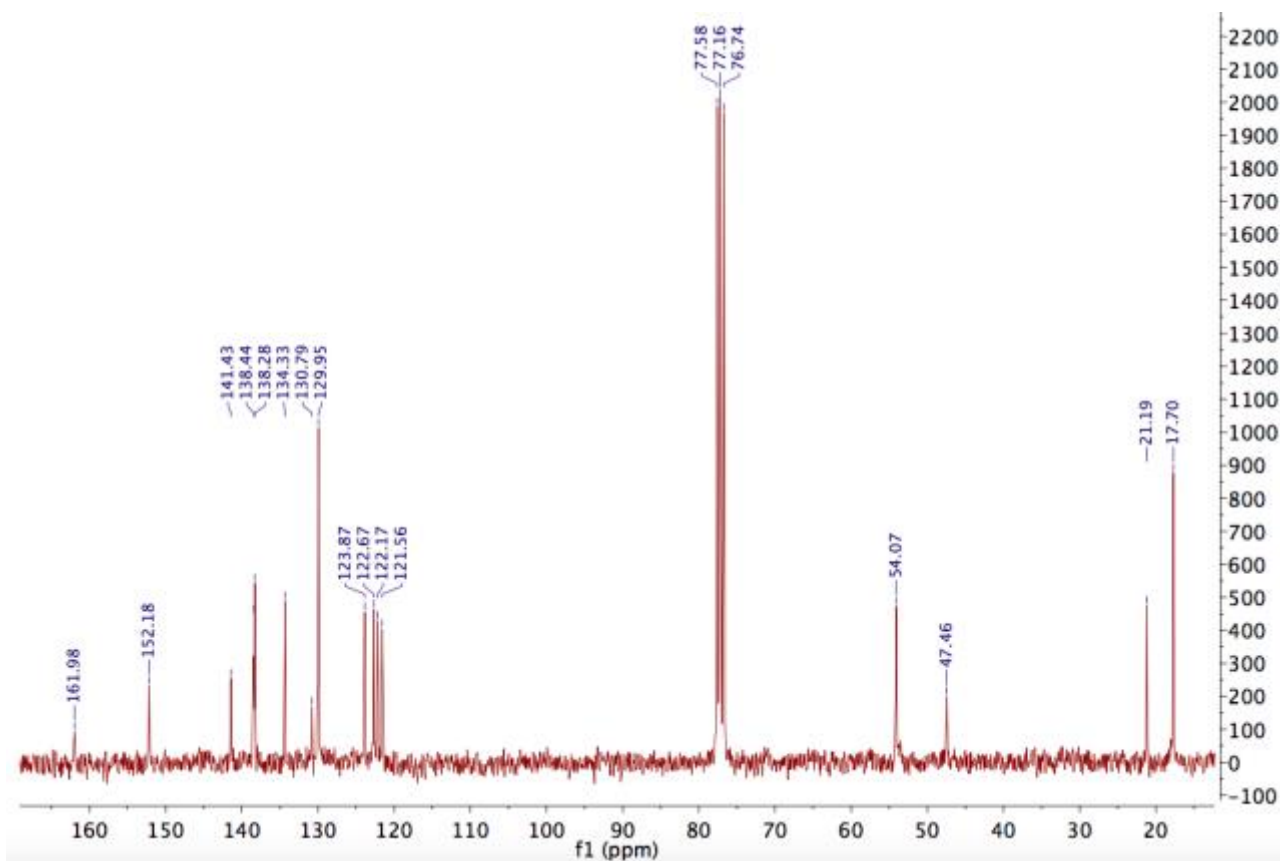
Liite 23. Yhdisteen **192** ¹H-NMR-spektri.



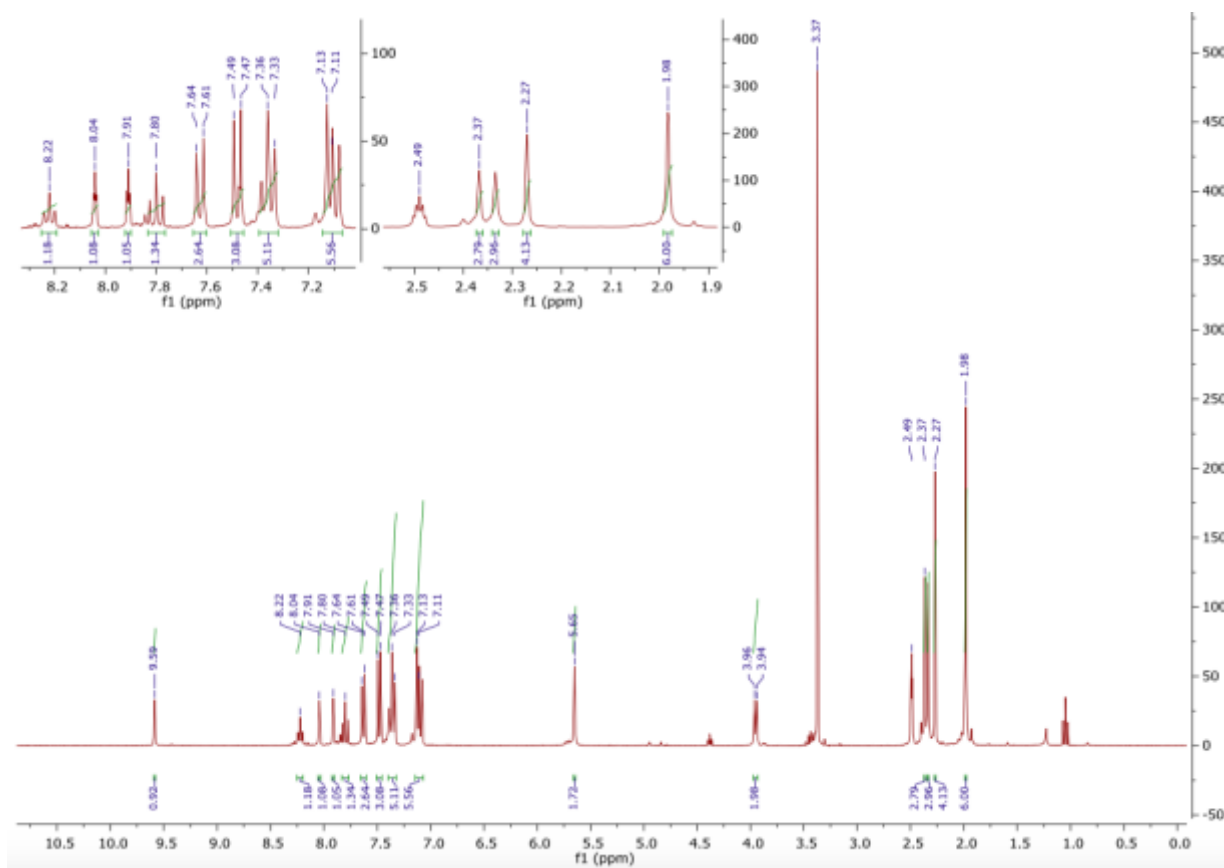
Liite 24. Yhdisteen **192** ¹³C-NMR-spektri.



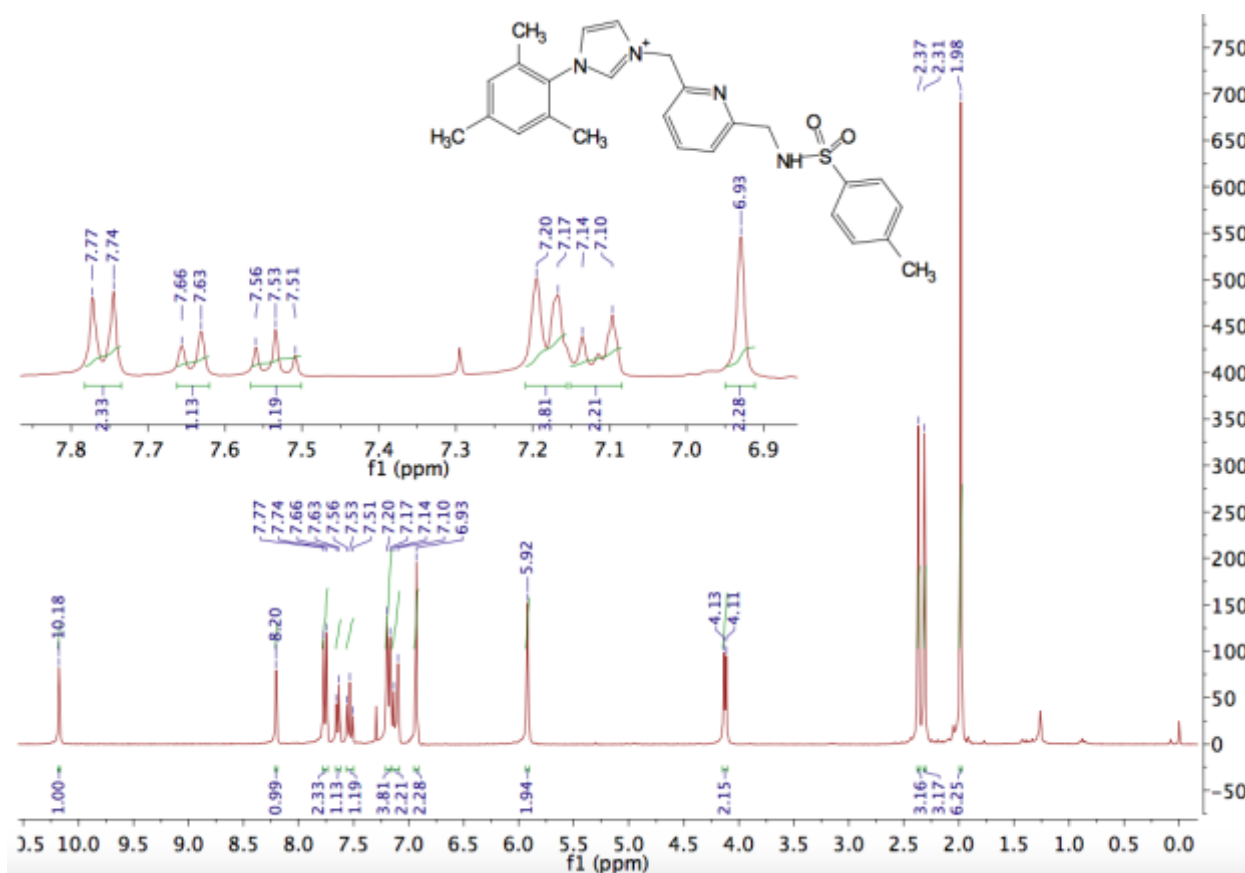
Liite 25. Yhdisteen **193** ¹H-NMR-spektri.



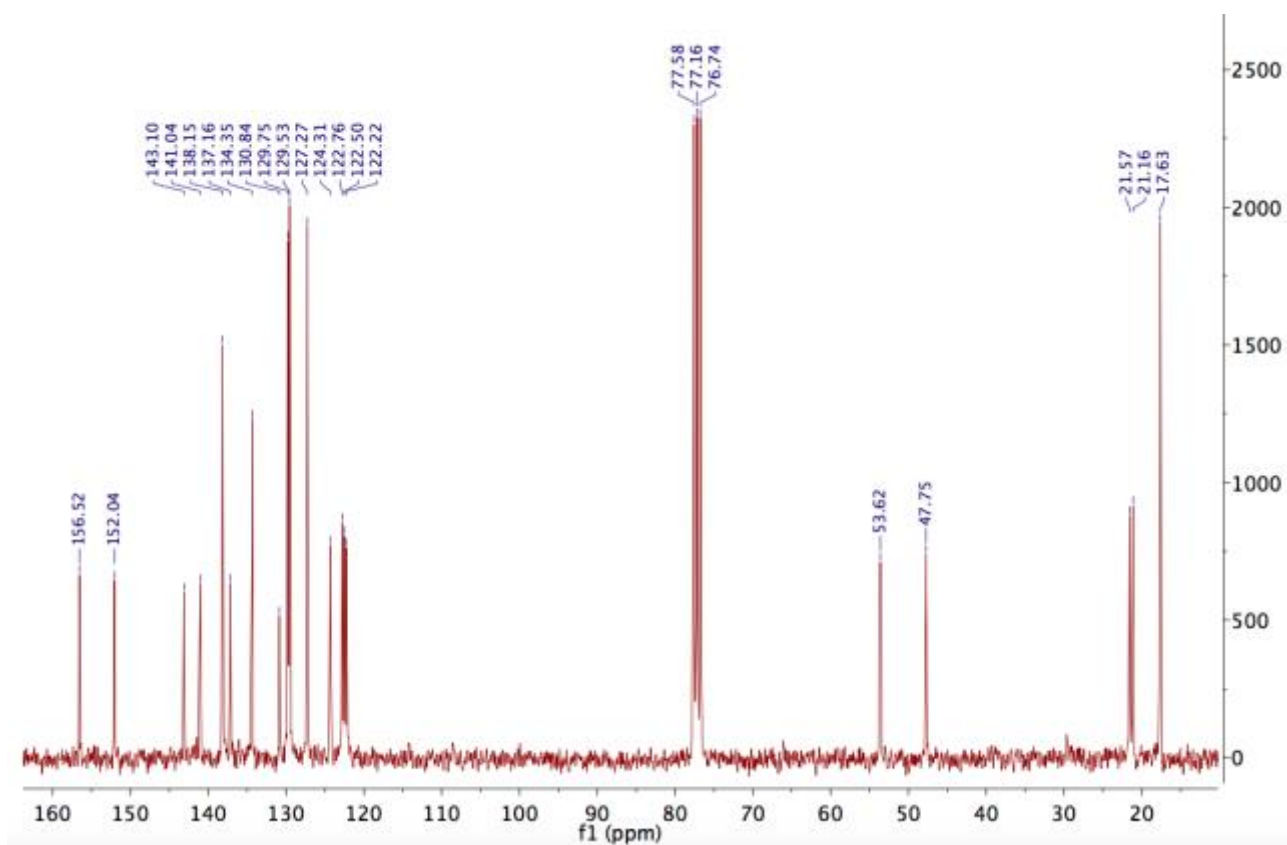
Liite 26. Yhdisteen **193** ¹³C-NMR-spektri.



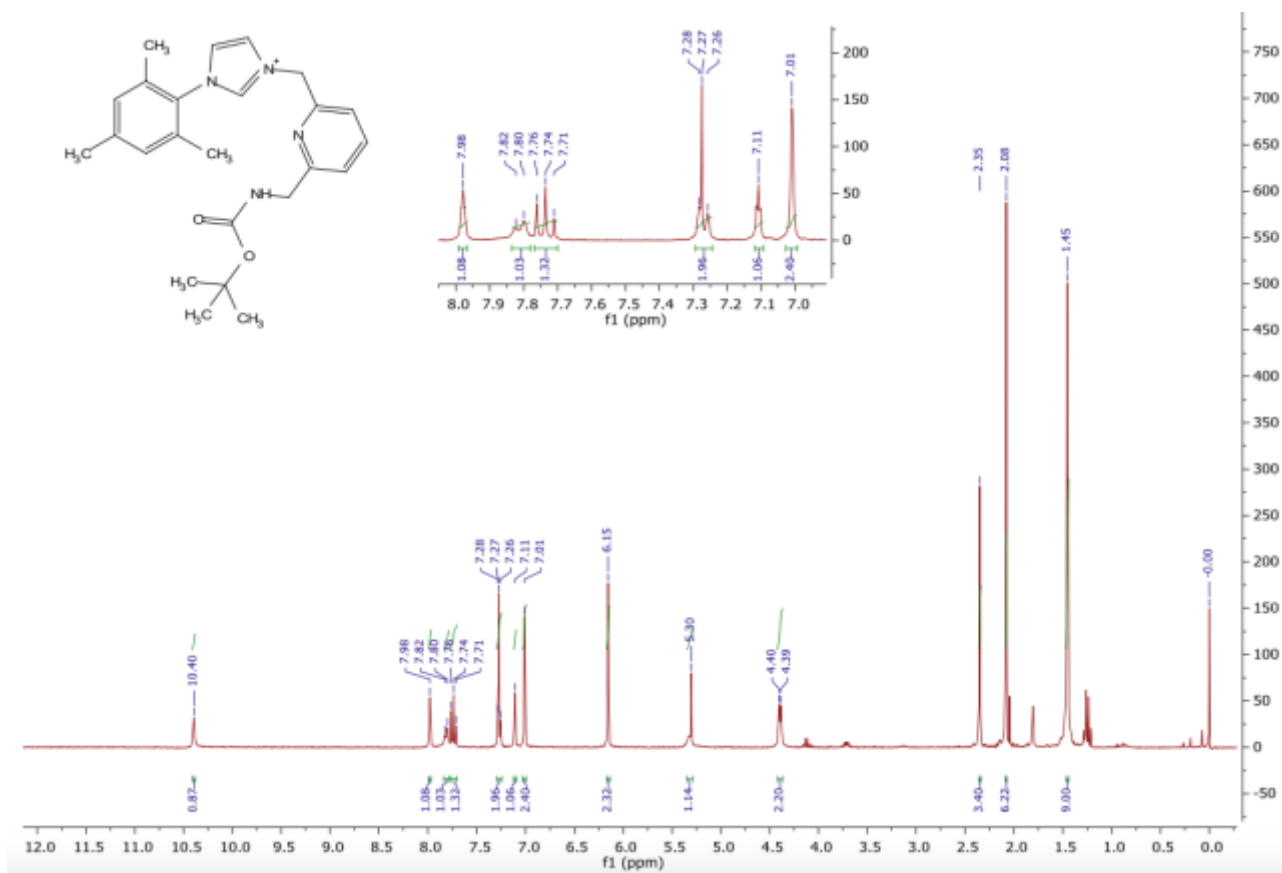
Liite 27. Mahdollisesti muodostuneen kaksi kertaa tosilyoidun tuotteen ^1H -NMR-spektri. Mitattu d_6 -DMSO:ssa (2,49 ppm), vesi epäpuhtautena (3,37 ppm).



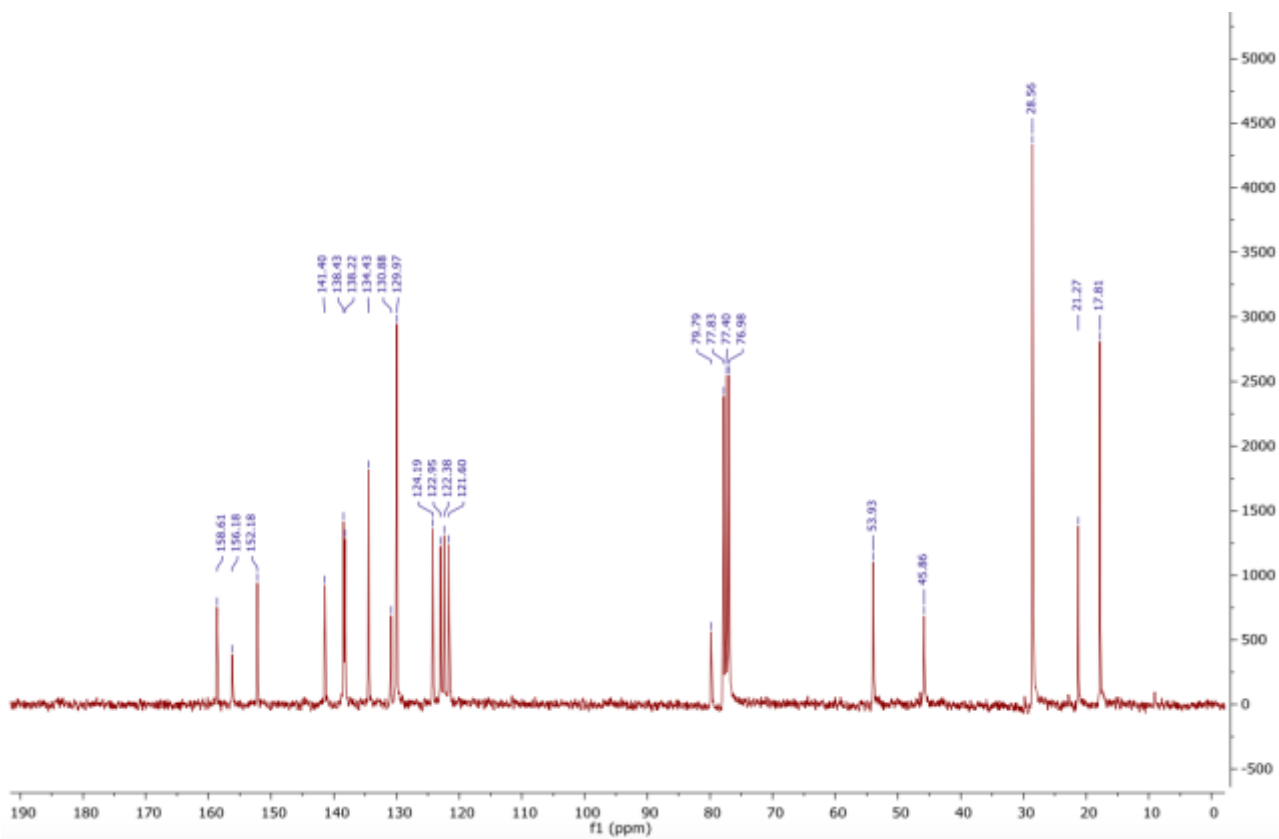
Liite 28. Yhdisteen **194** ^1H -NMR-spektri.



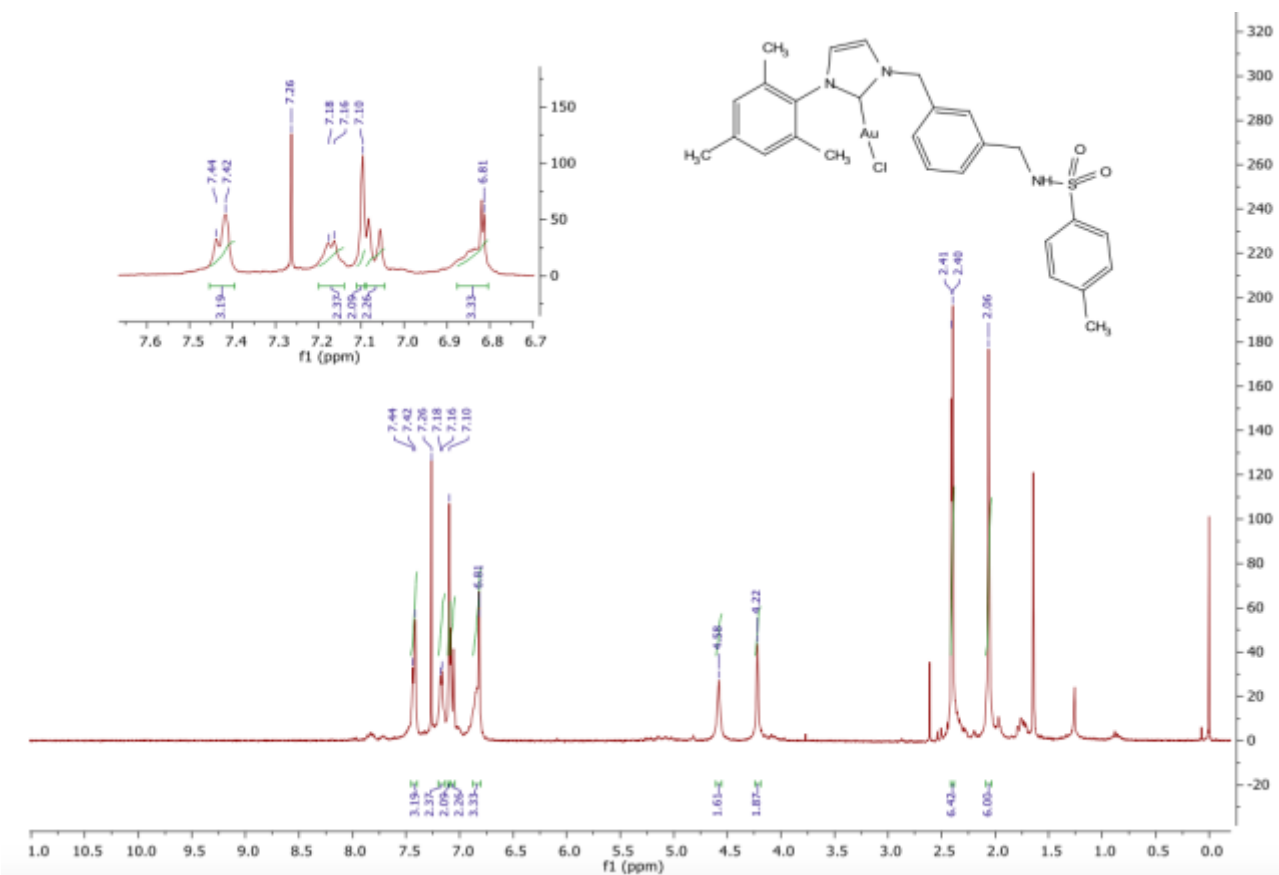
Liite 29. Yhdisteen **194** ¹³C-NMR-spektri.



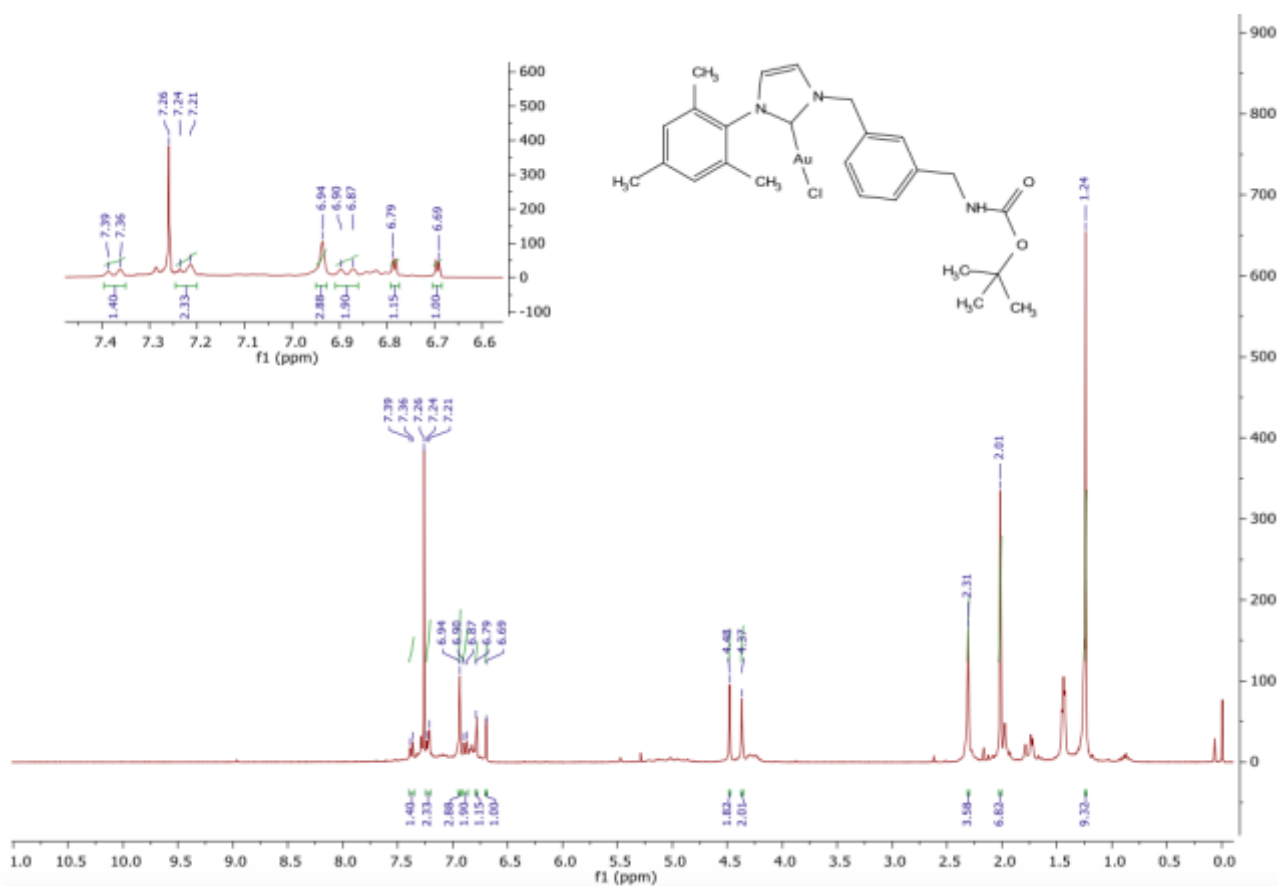
Liite 30. Yhdisteen **195** ¹H-NMR-spektri.



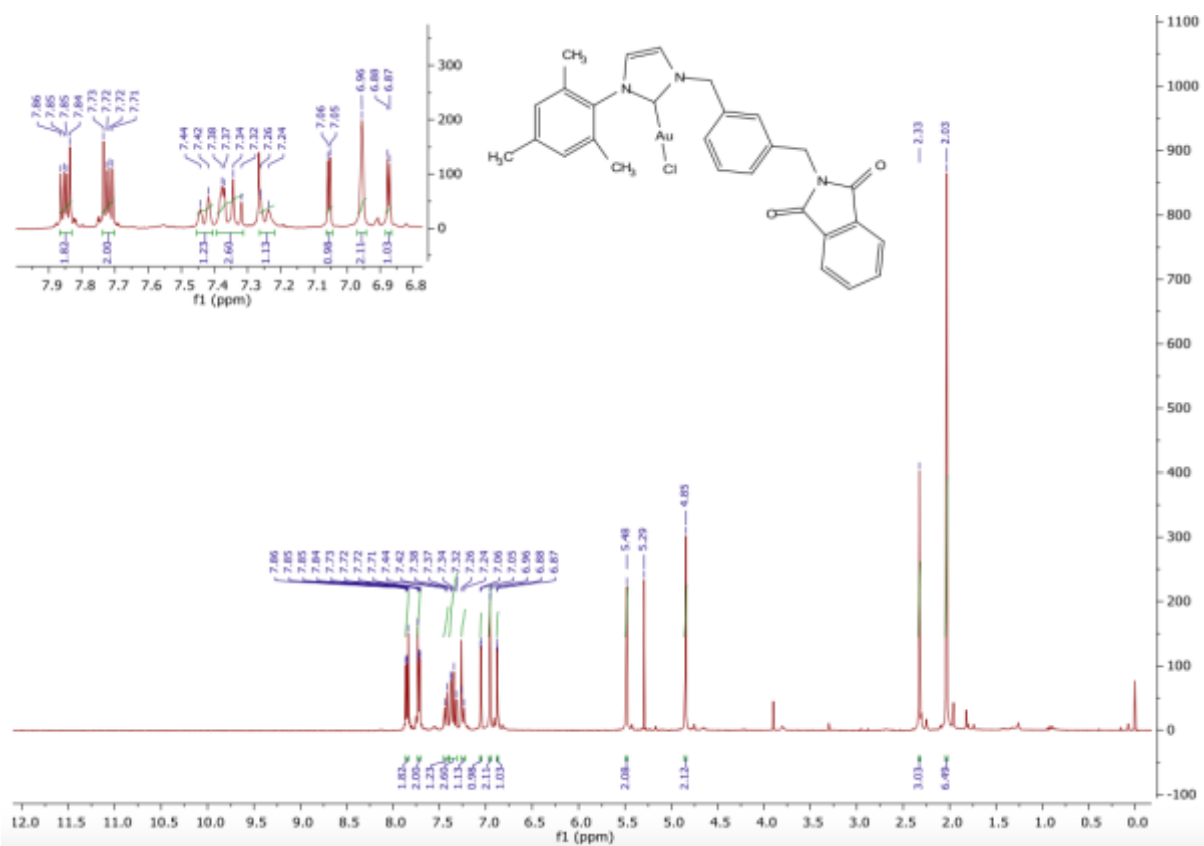
Liite 31. Yhdisteen **195** ^{13}C -NMR-spektri.

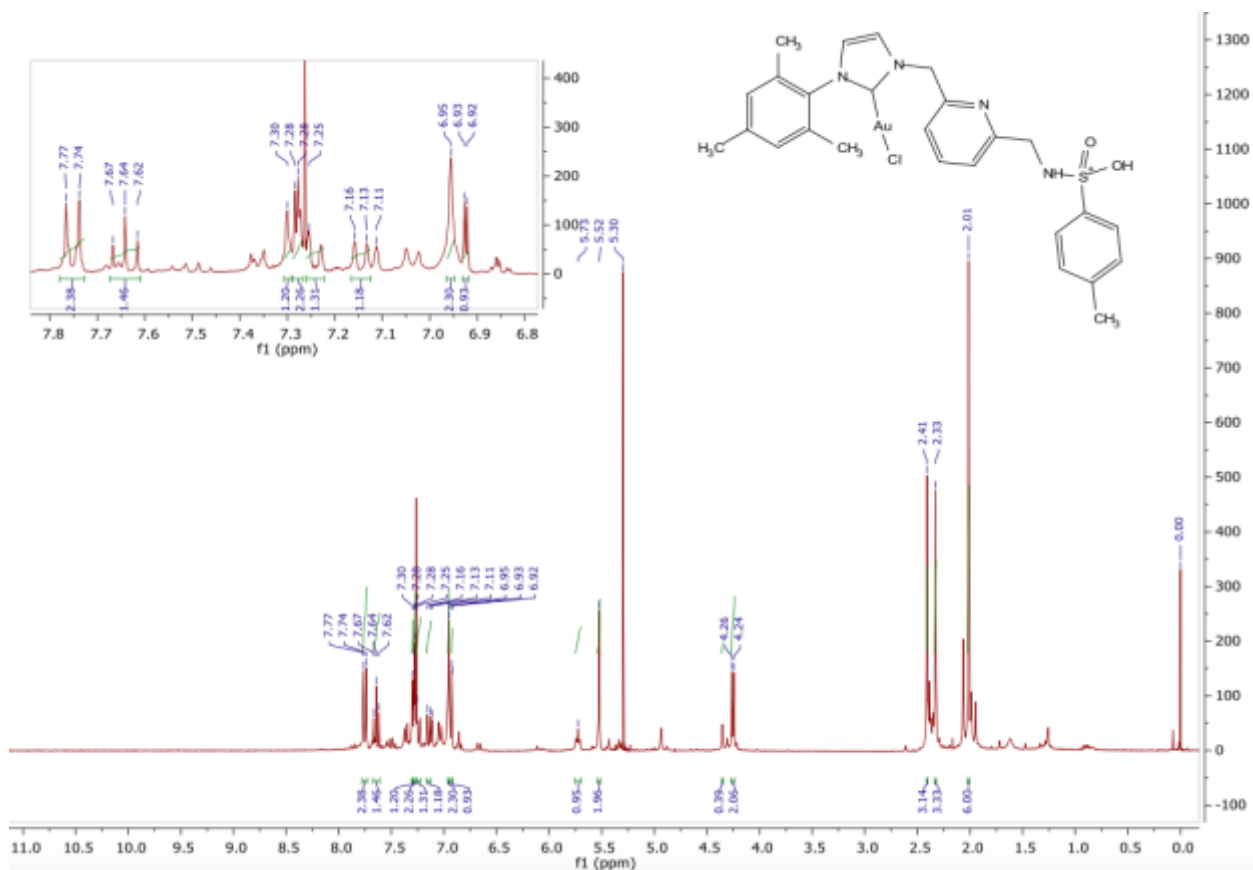


Liite 32. Yhdisteen **202** ^1H -NMR-spektri.

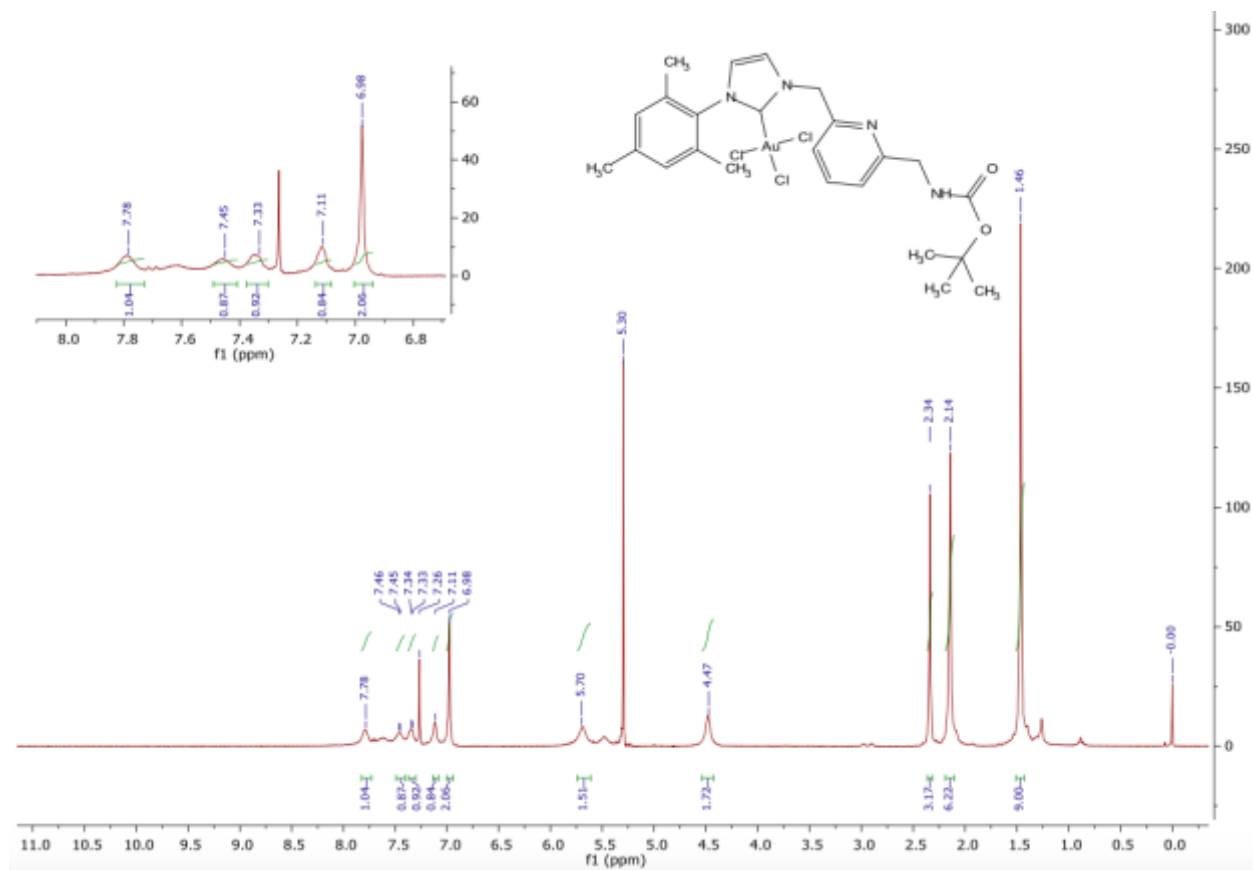


Liite 33. Yhdisteen **203** ^1H -NMR-spektri.

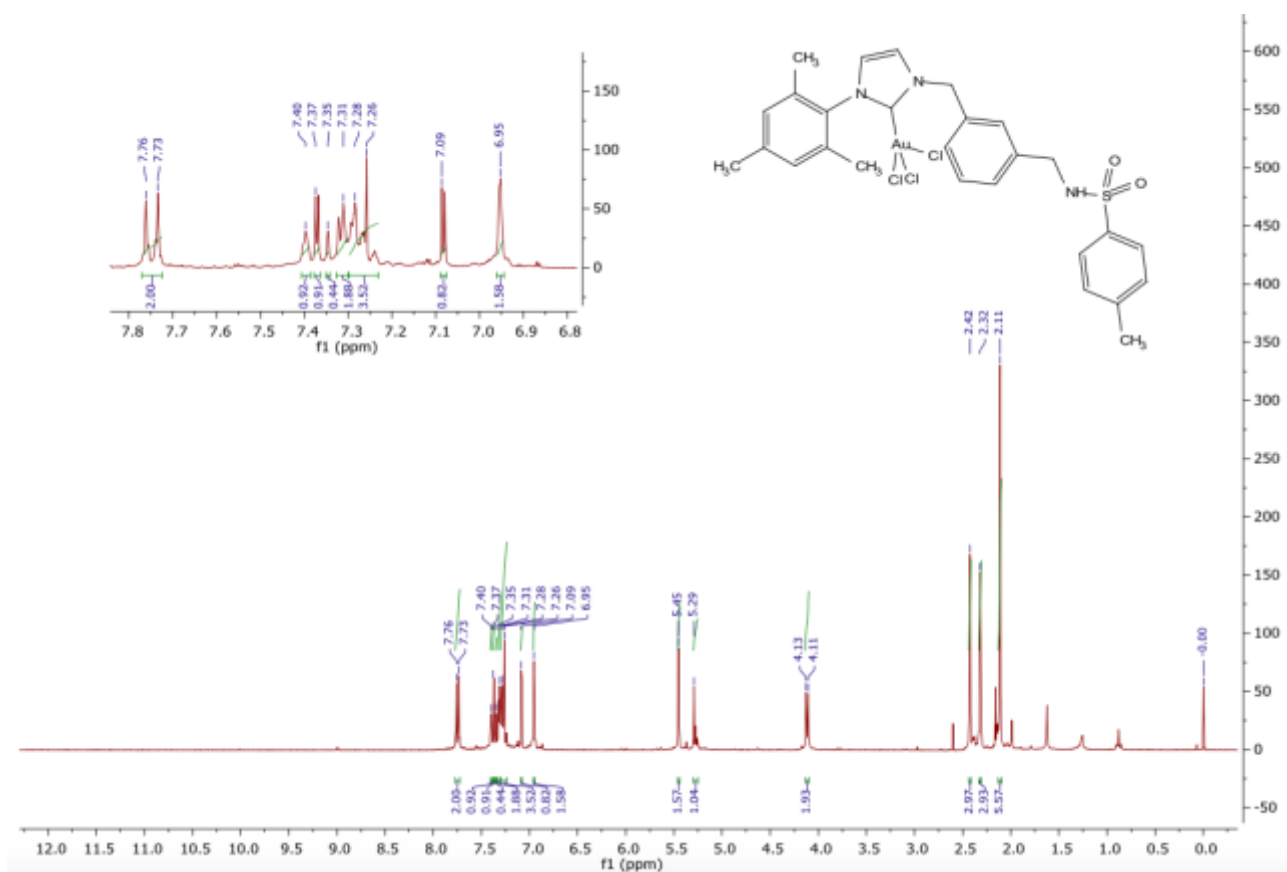




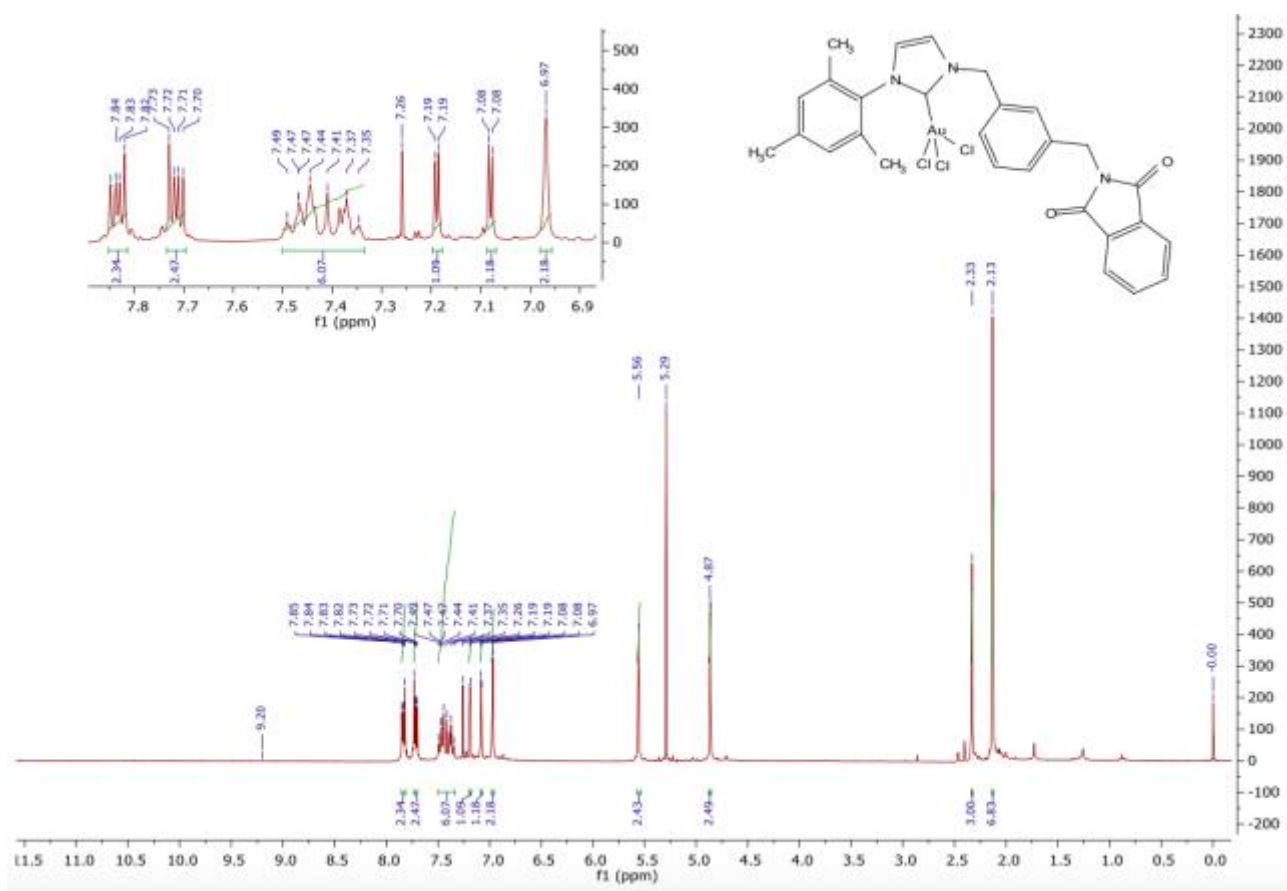
Liite 35. Yhdisteen **205** ¹H-NMR-spektri.



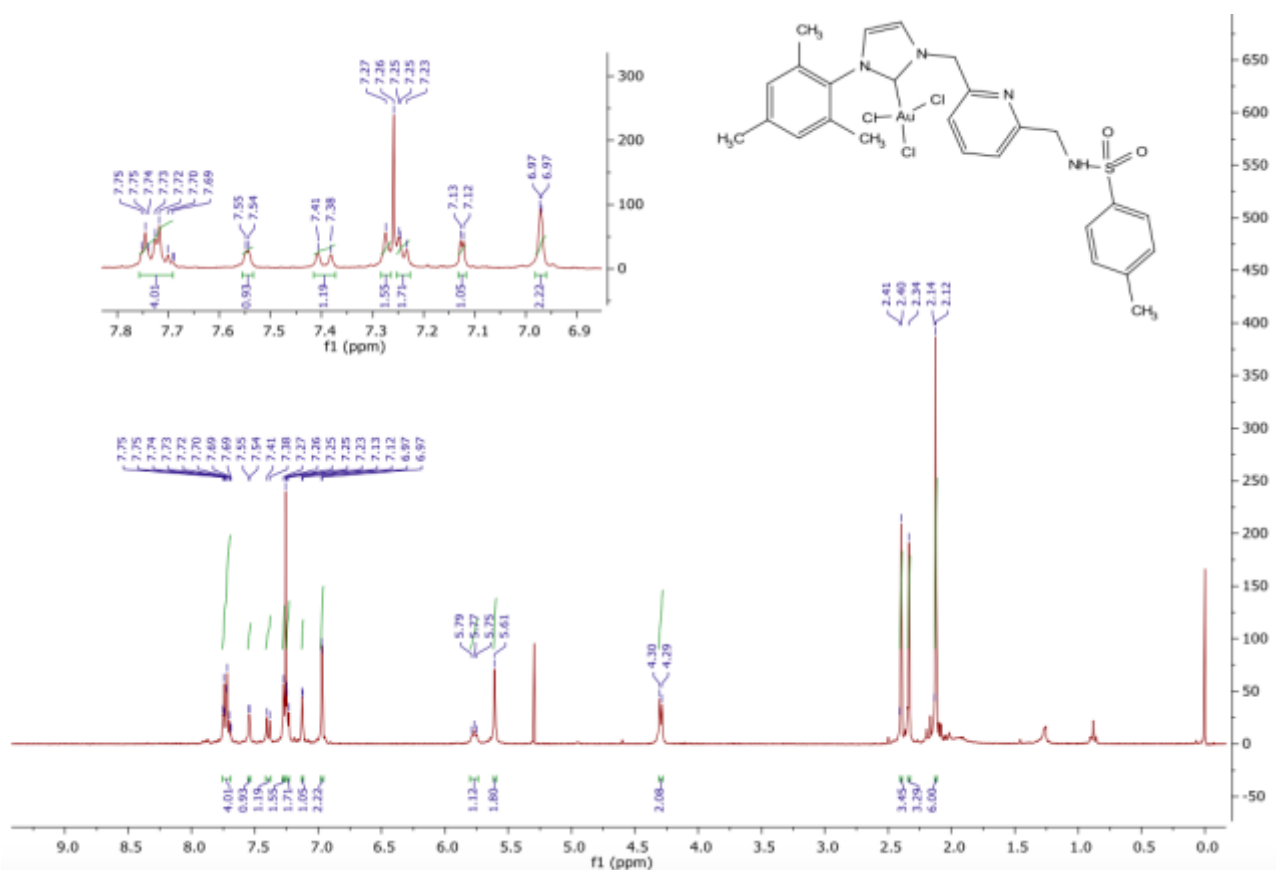
Liite 36. Yhdisteen **206** ¹H-NMR-spektri.



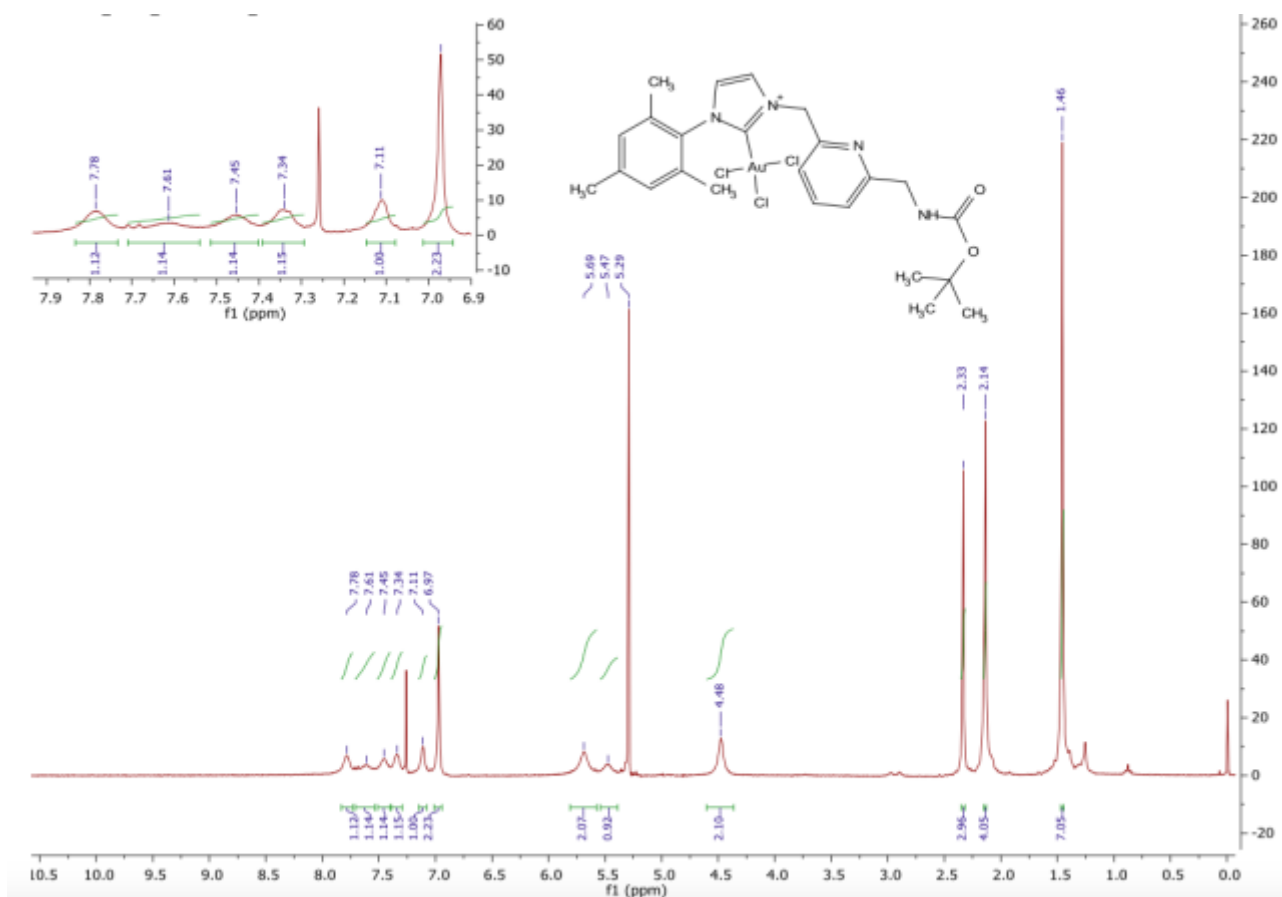
Liite 37. Yhdisteen **207** ¹H-NMR-spektri.



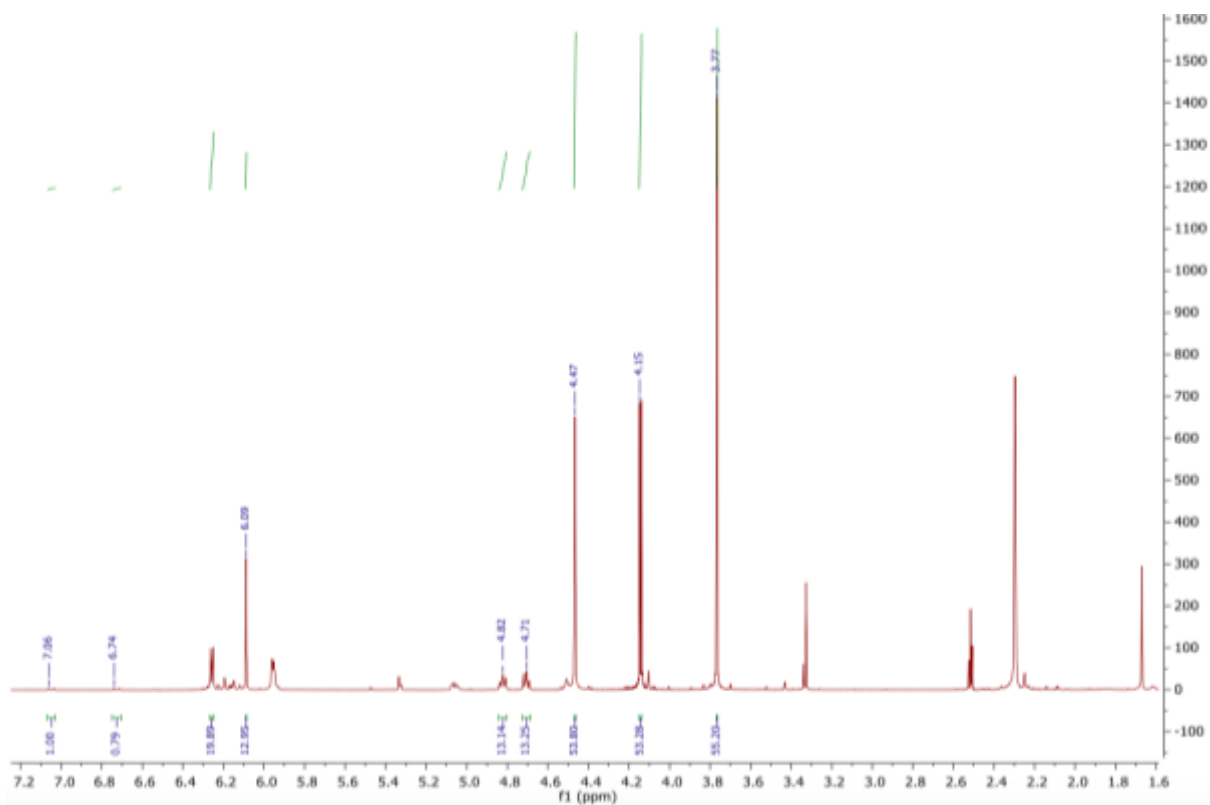
Liite 38. Yhdisteen **209** ¹H-NMR-spektri.



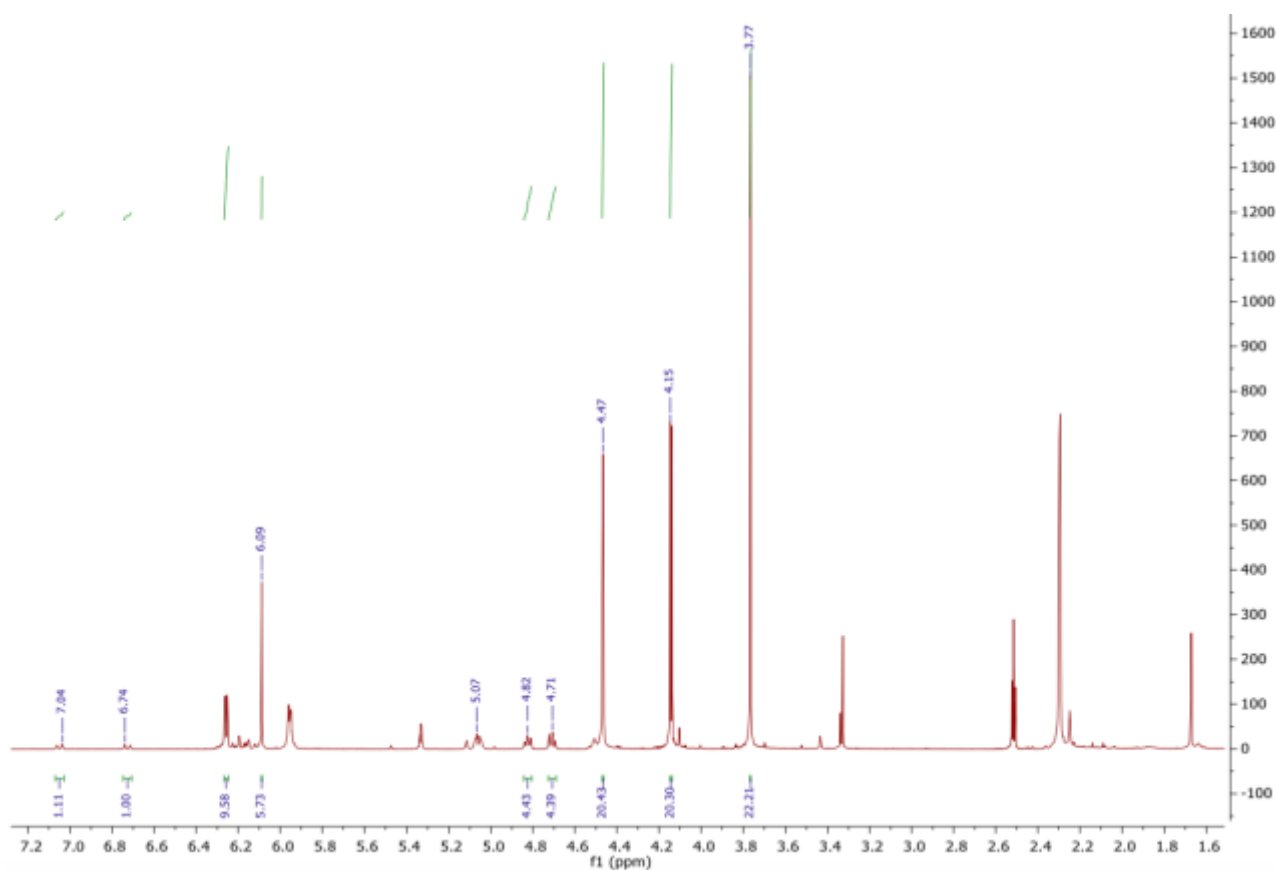
Liite 39. Yhdisteen **210** ^1H -NMR-spektri.



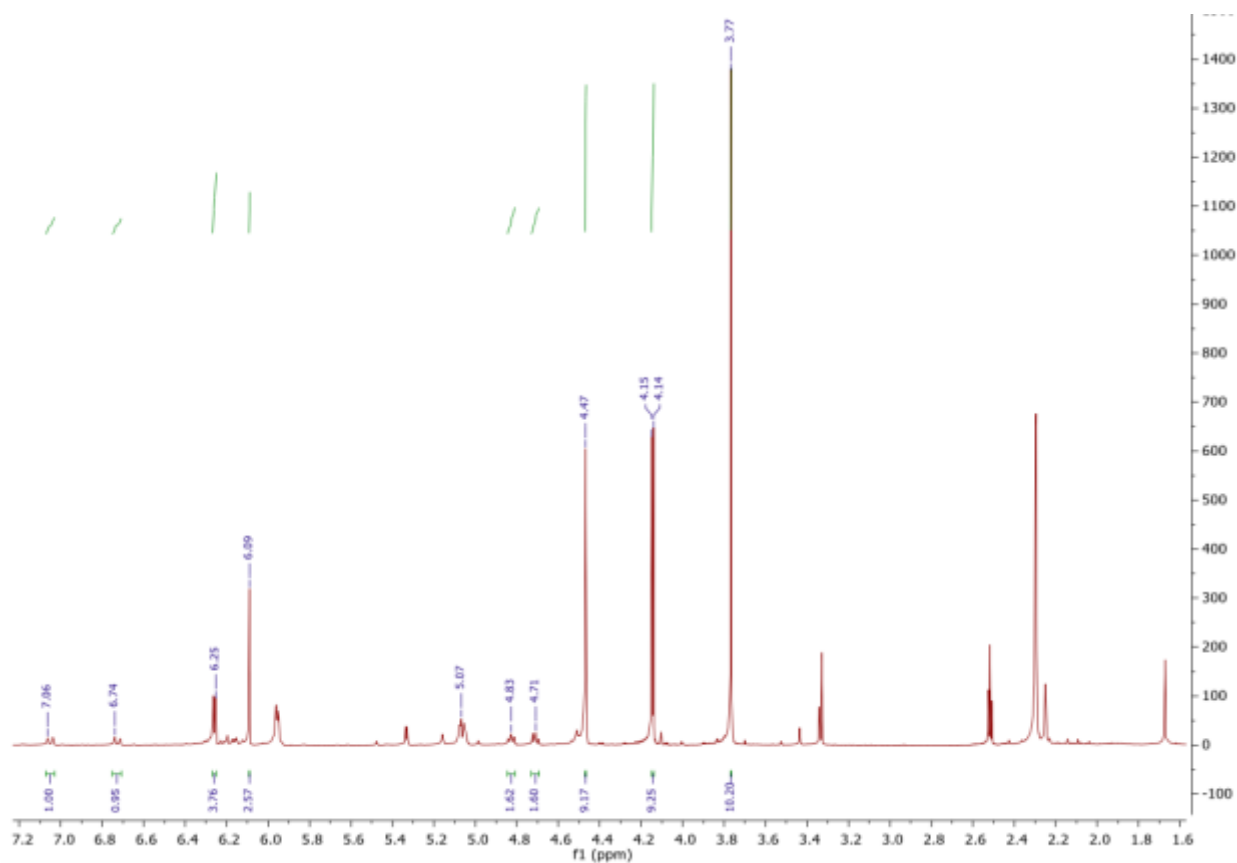
Liite 40. Yhdisteen **211** ^1H -NMR-spektri. Epäpuhtautena DCM, 5,29 ppm.



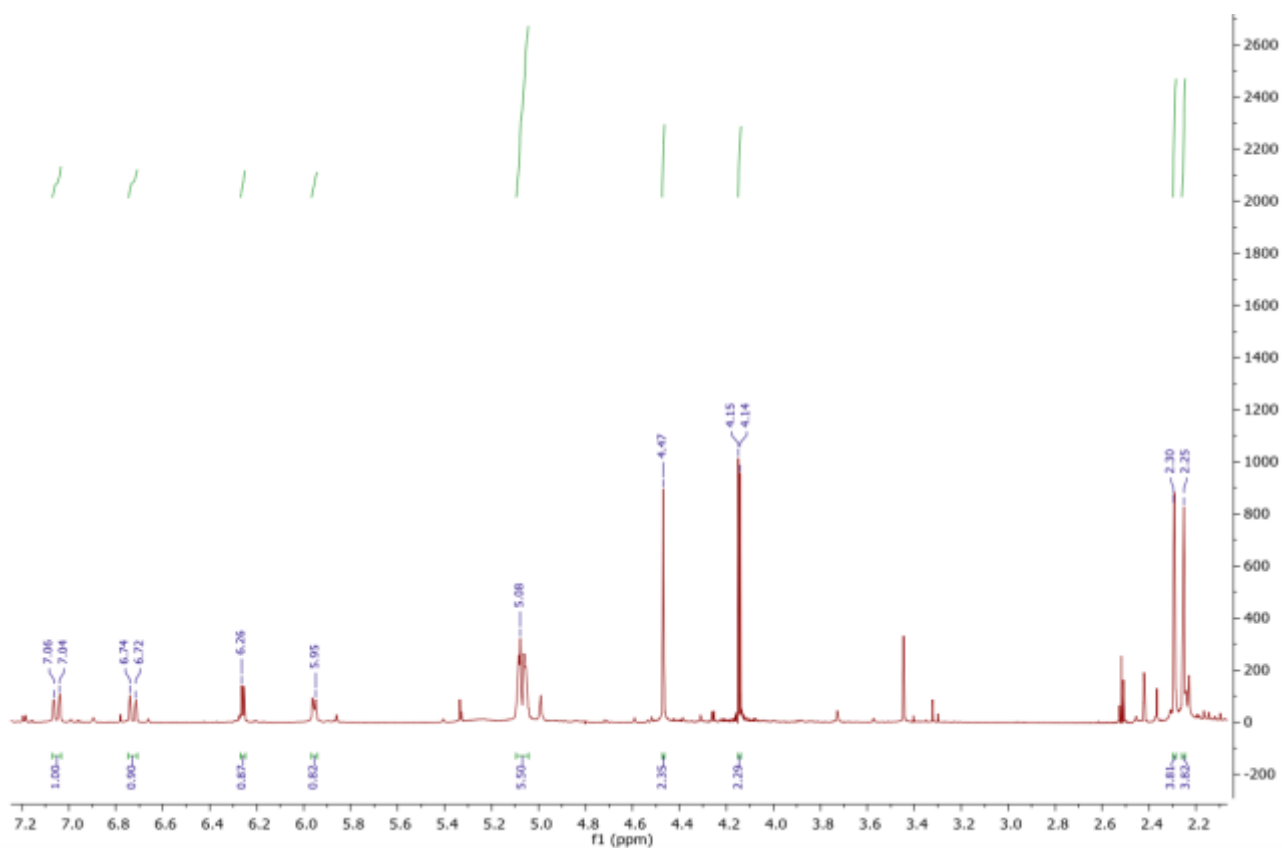
Liite 41. ^1H -NMR: Fenolisynteesi katalyytillä **202** (0,25 mol%). Reaktio-aika: 4,5 h. Mitattu CD_2Cl_2 :ssa. Fenolille **17** ominaiset aromaattisten protonien signaalit 7,06 ppm (1H) ja 6,74 ppm:ssä (1H). Intermediaatille **16** ominaiset signaalit 4,82 ppm (2H) ja 4,71 ppm:ssä (2H). Sisäisen standardin (1,3,5-trimetoksibentseeni) signaalit 6,09 ppm ja 3,77 ppm:ssä. Lähtöaineelle **14** ominaiset furaanin metiiniprotonien duplettisignaalit n. 6,25 ppm (1H) ja 5,95 ppm (1H) kohdilla.



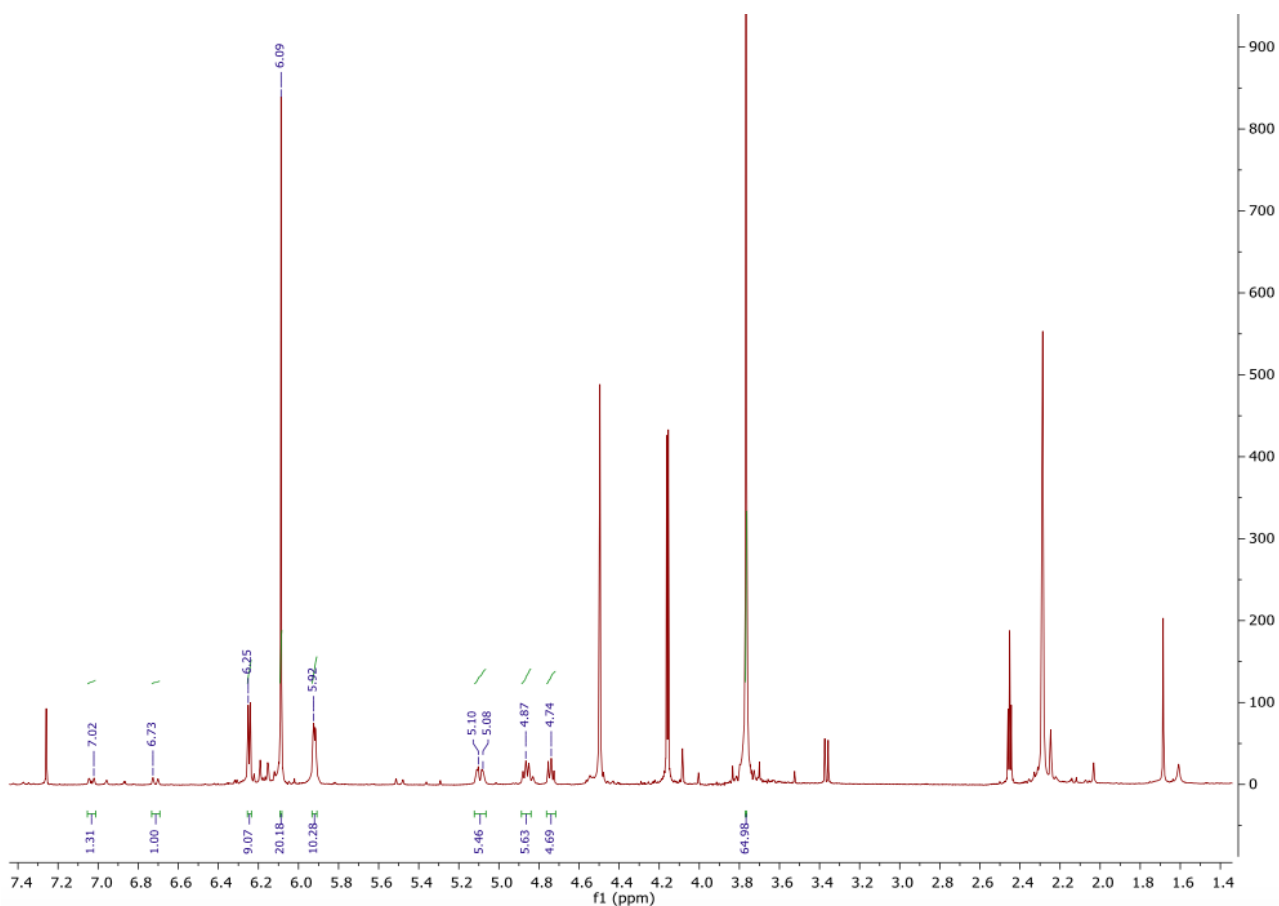
Liite 42. ^1H -NMR: Fenolisynteesi katalyytillä **202**. Reaktio-aika: 23 h. Mitattu CD_2Cl_2 :ssa. Fenolille **17** ominaiset aromaattisten protonien signaalit 7,04 ppm (1H) ja 6,74 ppm:ssä (1H). Intermediaatille **16** ominaiset signaalit 4,82 ppm (2H) ja 4,71 ppm:ssä (2H). Sisäisen standardin (1,3,5-trimetoksibentseeni) signaalit 6,09 ppm ja 3,77 ppm:ssä. Lähtöaineelle **14** ominaiset furaanin metiiniprotonien duplettisignaalit n. 6,25 ppm (1H) ja 5,95 ppm (1H) kohdilla.



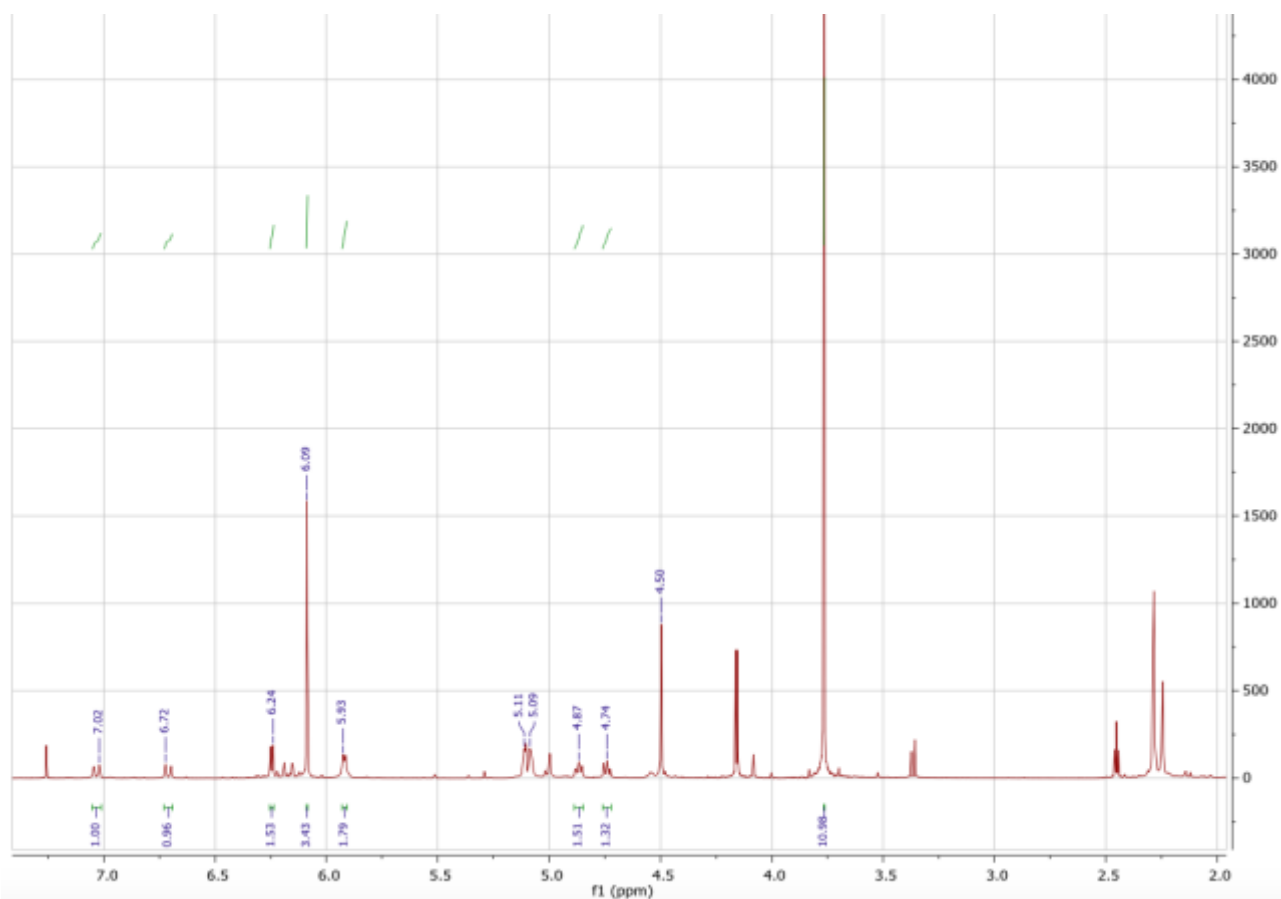
Liite 43. ^1H -NMR: Fenolisynteesi katalyytillä **202**. Reaktioaika: 46 h. Mitattu CD_2Cl_2 :ssa. Fenolille **17** ominaiset aromaattisten protonien signaalit 7,06 ppm (1H) ja 6,74 ppm:ssä (1H). Intermediaatille **16** ominaiset signaalit 4,82 ppm (2H) ja 4,71 ppm:ssä (2H). Sisäisen standardin (1,3,5-trimetoksibentseeni) signaalit 6,09 ppm ja 3,77 ppm:ssä. Lähtöaineelle **14** ominaiset furaanin metiiniprotonien duplettisignaalit n. 6,25 ppm (1H) ja 5,95 ppm (1H) kohdilla.



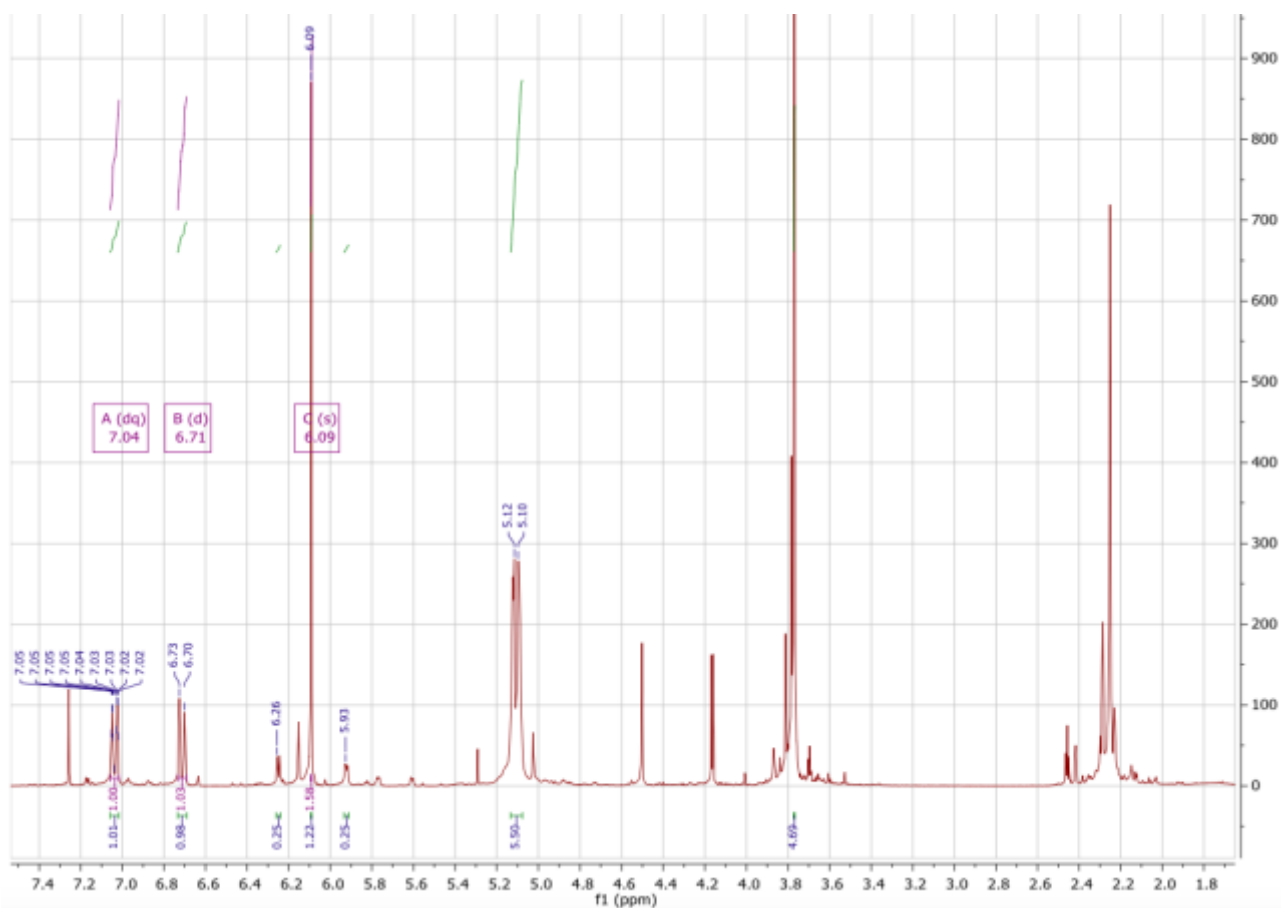
Liite 45. ^1H -NMR: Fenolisynteesi katalyytillä **202** (1 mol%). Mitattu CD_2Cl_2 :ssa. Fenolille **17** ominaiset aromaattisten protonien duplettisignaalit 7,05 ppm (1H) ja 6,73 ppm:ssä (1H). Intermediaatille **16** ominaisia signaaleja ei ole havaittavissa. Tässä kokeessa sisäistä standardia ei käytetty. Lähtöaineen **14** furaanin metiiniprotonien signaalit 6,26 ppm (1H) ja 5,95 ppm:ssä (1H).



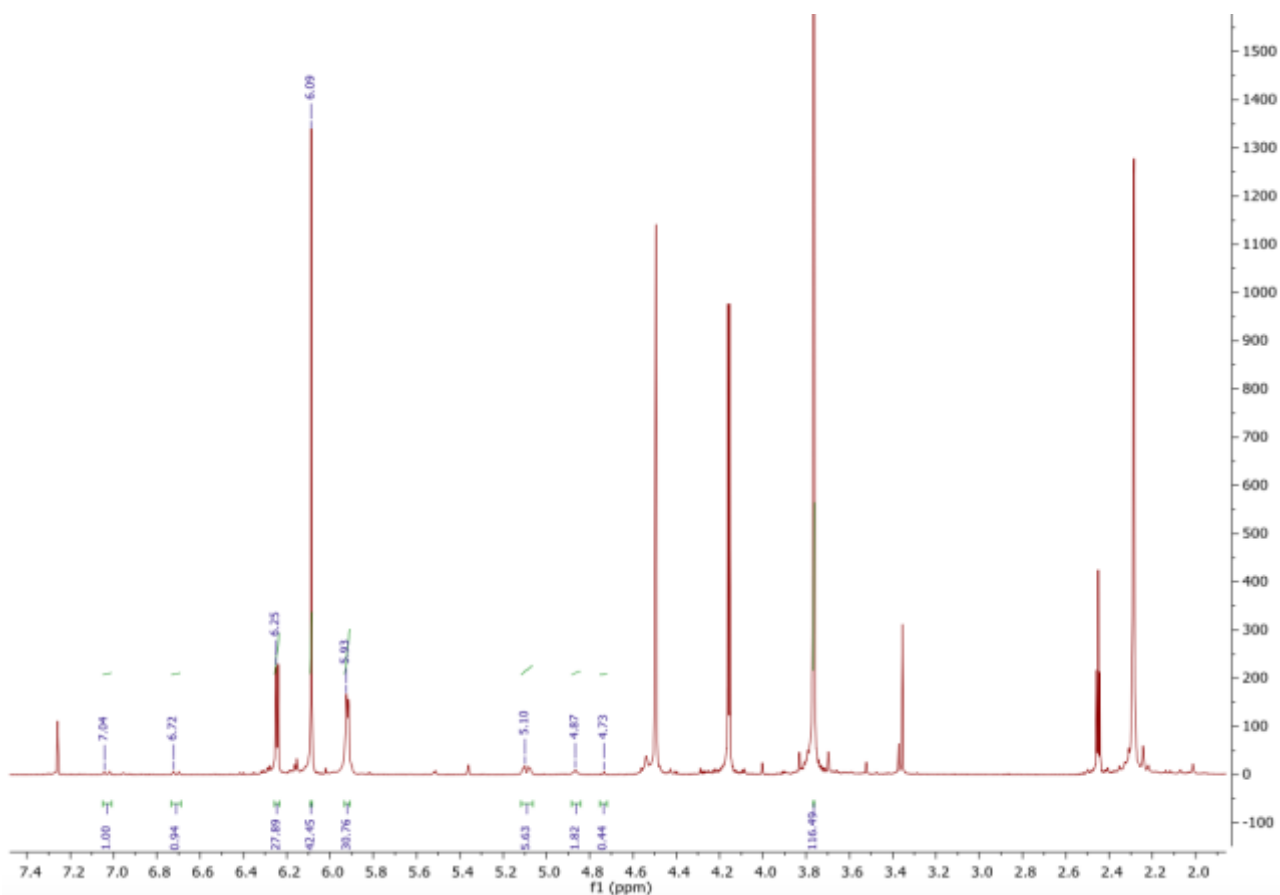
Liite 46. ^1H -NMR: Fenolisynteesi **204**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 72 h. Mitattu CDCl_3 :ssa. Fenolin **17** aromaattisille protoneille ominaiset signaalit havaittavissa 7,02 ppm (1H) ja 6,73 ppm:ssä (1H). Intermediaatille **16** ominaiset signaalit 4,87 ppm (2H) ja 4,74 ppm:ssä (2H). Lähtöaineen **14** furaanin metiiniprotoneiden ominaiset signaalit 6,25 ppm (1H) ja 5,92 ppm:ssä (1H).



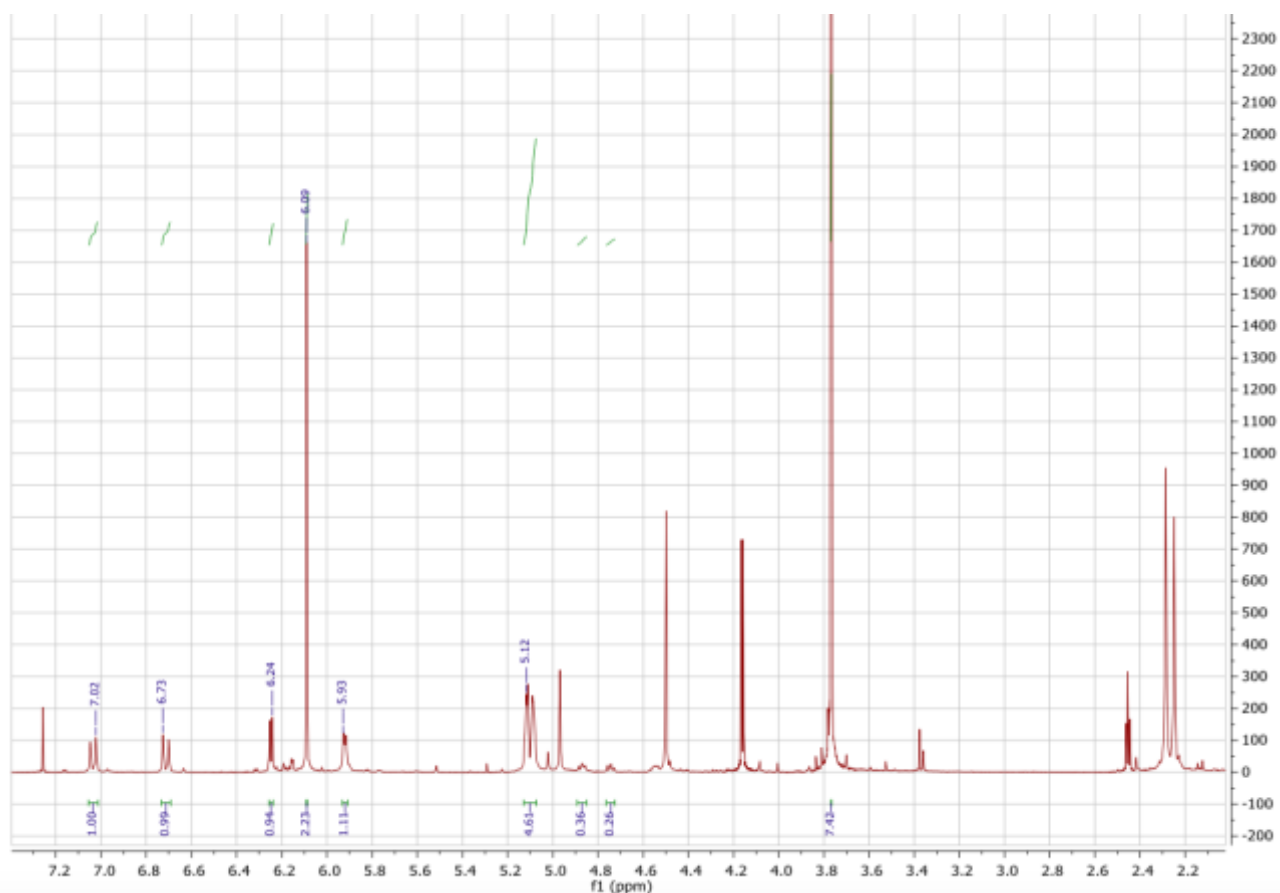
Liite 47. ¹H-NMR: Fenolisynteesi **209**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl₃:ssa. Fenolin **17** aromaattisille protoneille ominaiset signaalit havaittavissa 7,02 ppm (1H) ja 6,72 ppm:ssä (1H). Intermediaatille **16** ominaiset signaalit 4,87 ppm (2H) ja 4,74 ppm:ssä (2H). Lähtöaineen **14** furaanin metiiniprotonien signaalit 6,24 ppm (1H) ja 5,93 ppm:ssä (1H).



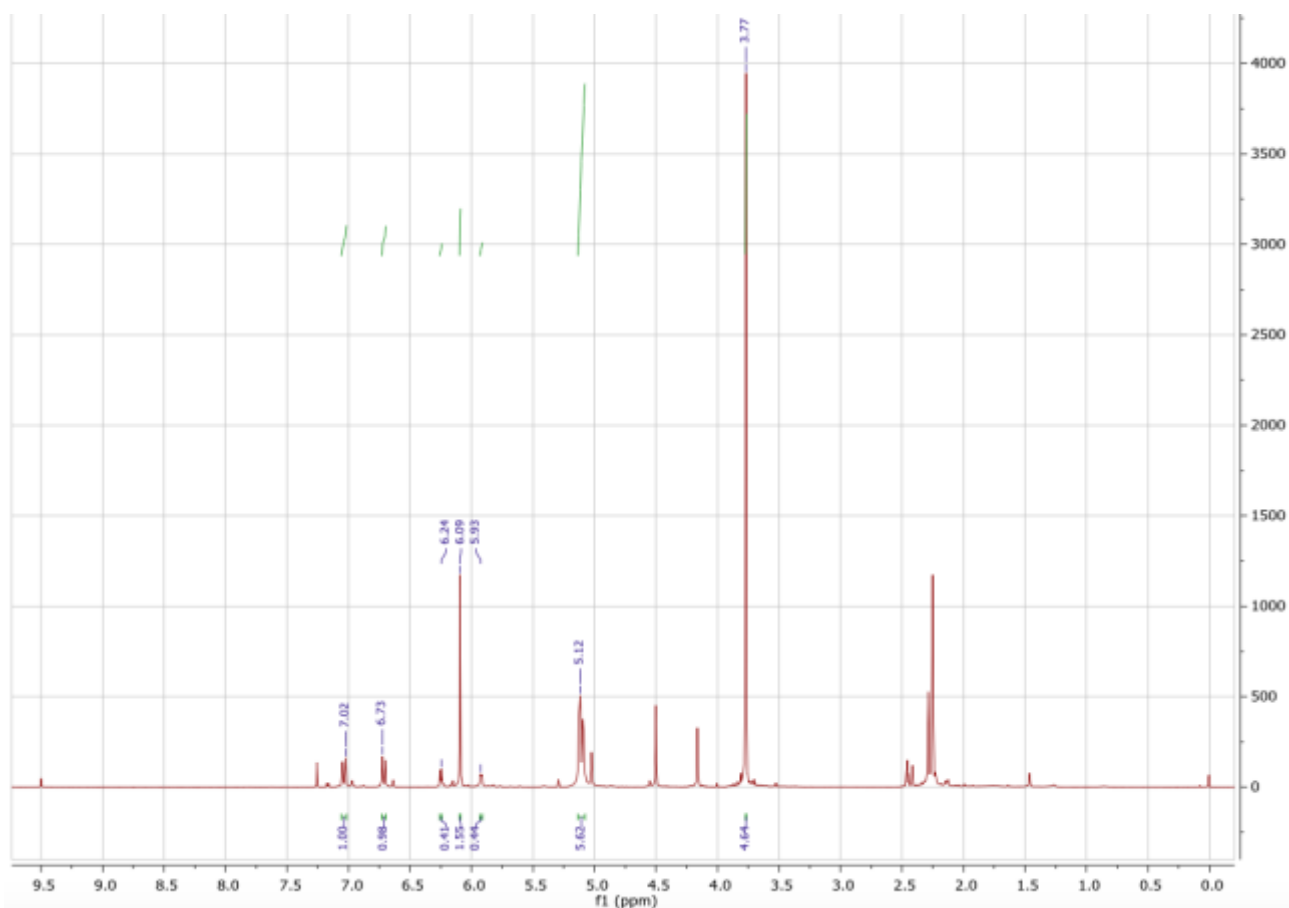
Liite 48. ^1H -NMR: Fenolisynteesi **209**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 72 h. Mitattu CDCl_3 :ssa. Fenolin **17** aromaattisille protonille ominaiset signaalit havaittavissa 7,04 ppm (1H) ja 6,71 ppm:ssä (1H). Intermediaatille **16** ominaisia signaaleja ei ole havaittavissa. Lähtöaineen **14** furaanin metiinipronien signaalit 6,26 ppm (1H) ja 5,93 ppm:ssä (1H).



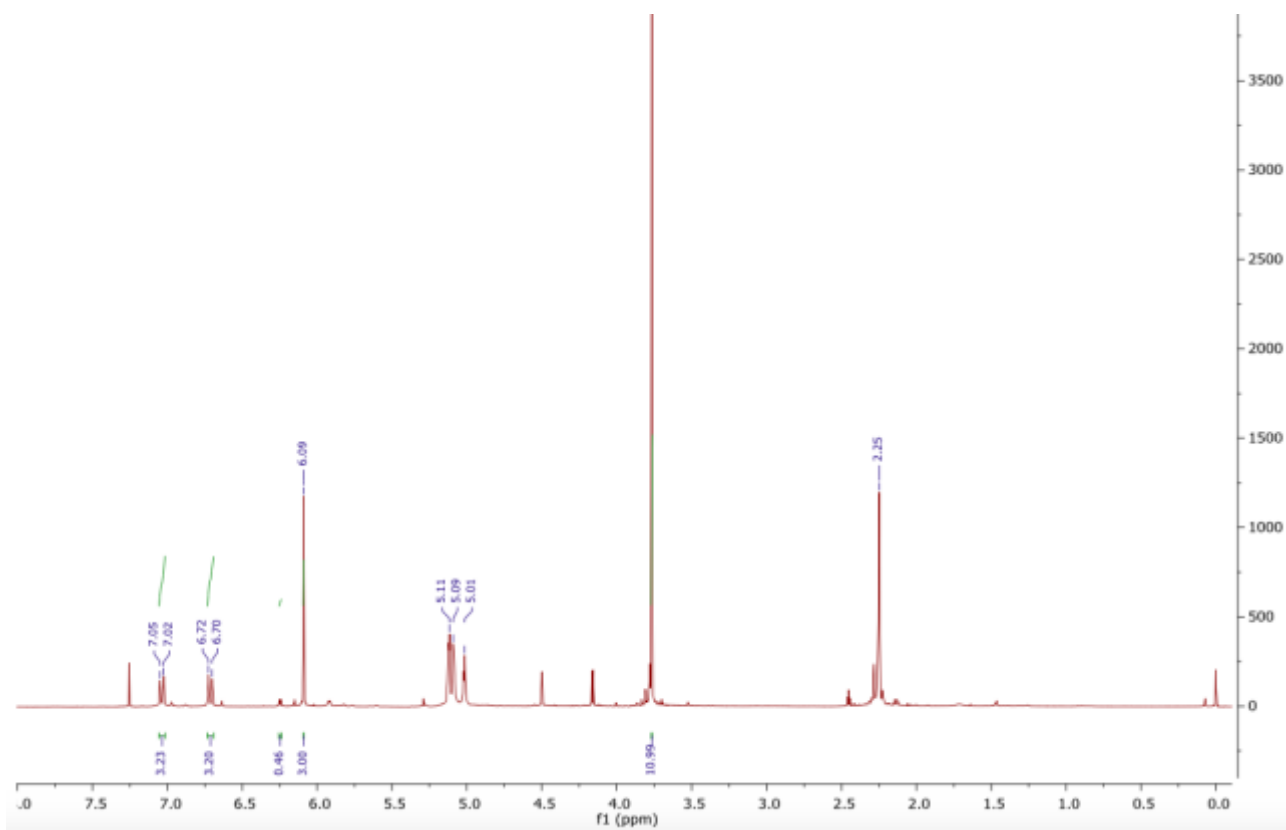
Liite 49. ¹H-NMR: Fenolisynteesi **205**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl₃:ssa. Fenolin **17** aromaattisille protoneille ominaiset signaalit havaittavissa 7,04 ppm (1H) ja 6,72 ppm:ssä (1H). Intermediaatille **16** ominaiset signaalit 4,87 ppm (2H) ja 4,73 ppm:ssä (2H). Lähtöaineen **14** furaanin metiiniiprotoneiden signaalit 6,25 ppm (1H) ja 5,93 ppm:ssä (1H).



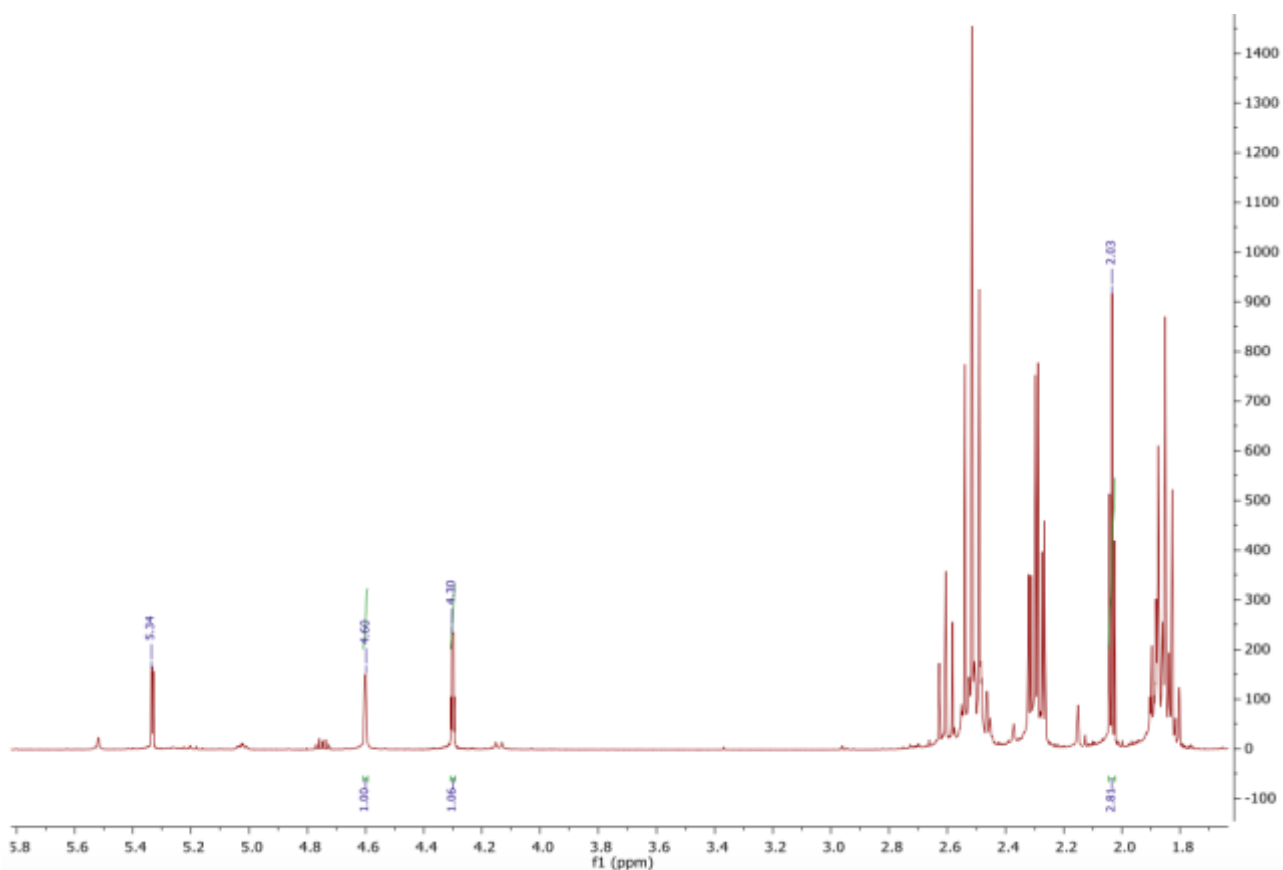
Liite 50. ^1H -NMR: Fenolisynteesi **210**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl_3 :ssa. Fenolin **17** aromaattisille protoneille ominaiset signaalit havaittavissa 7,02 ppm (1H) ja 6,73 ppm:ssä (1H). Intermediaatille **16** ominaiset signaalit 4,87 ppm (2H) ja 4,73 ppm:ssä (2H). Lähtöaineen **14** furaanin metiiniprotonien signaalit 6,24 ppm (1H) ja 5,93 ppm:ssä (1H). 1,3,5-trimetoksibentseenin signaalit 6,09 ppm (3H) ja 3,77 ppm:ssä (9H).



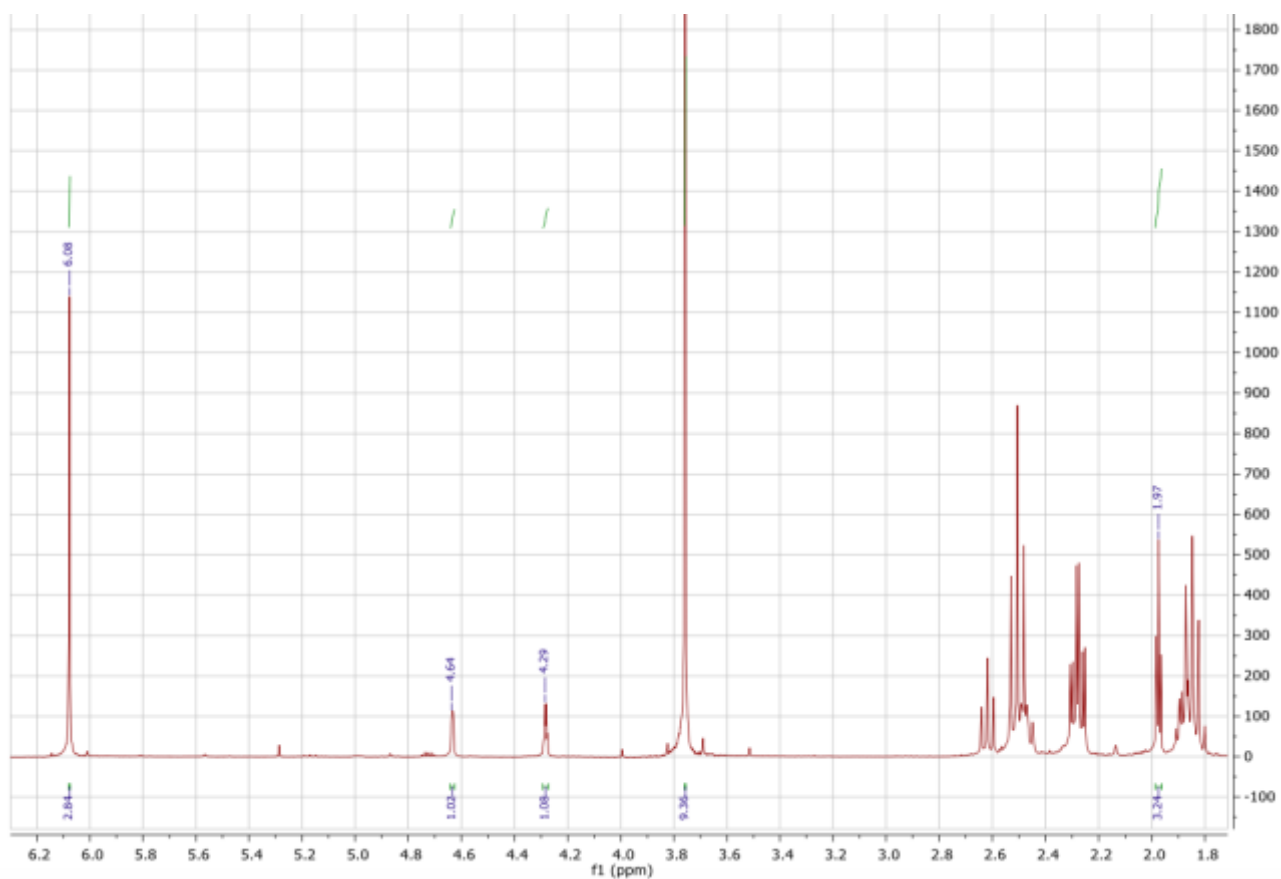
Liite 51. ^1H -NMR: Fenolisynteesi **211**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl_3 :ssa. Fenolin **17** aromaattisille protoneille ominaiset signaalit havaittavissa 7,02 ppm (1H) ja 6,73 ppm:ssä (1H). Intermediaatille **16** ominaisia signaaleja ei ole havaittavissa. Lähtöaineen **14** furaanin metiiniprotoneiden signaalit 6,24 ppm (1H) ja 5,93 ppm:ssä (1H). 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,09 ppm (3H) ja 3,77 ppm:ssä (9H).



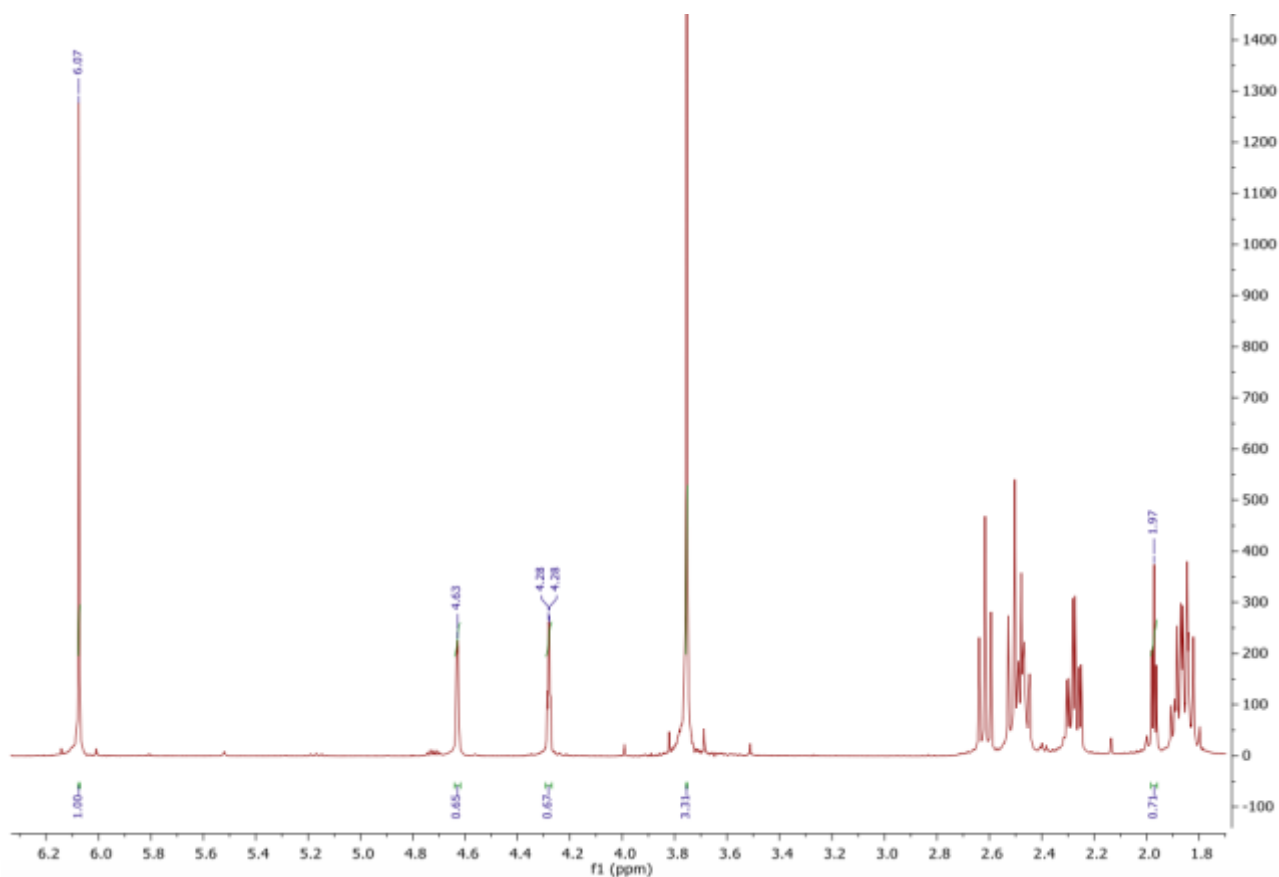
Liite 52. ^1H -NMR: Fenolisynteesi **211**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 65 h. Mitattu CDCl_3 :ssa. Fenolin **17** aromaattisille protoneille ominaiset signaalit havaittavissa 7,04 ppm (1H) ja 6,71 ppm:ssä (1H). Intermediaatille **16** ominaisia signaaleja ei ole havaittavissa. Lähtöaineen **14** furaanin metiiniprotonien signaalit 6,24 ppm (1H) ja 5,93 ppm:ssä (1H). 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,09 ppm (3H) ja 3,77 ppm:ssä (9H).



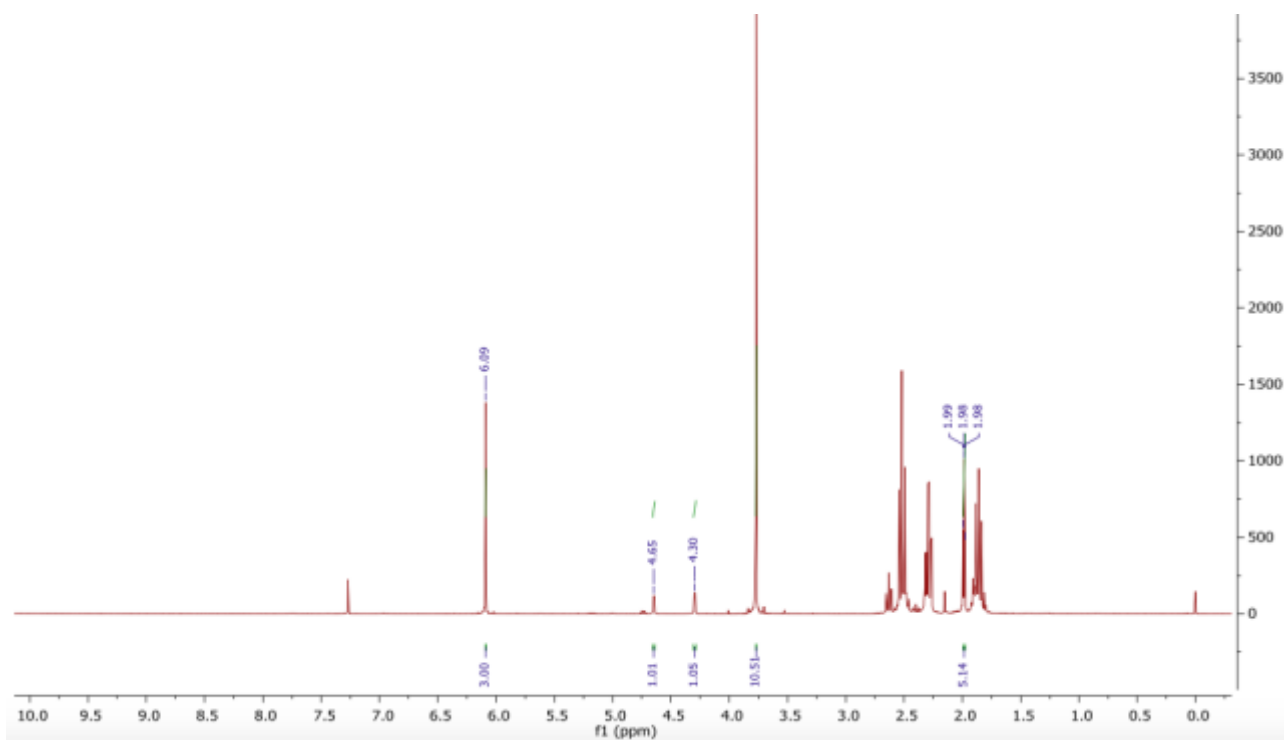
Liite 53. ¹H-NMR: Laktonisointireaktio **207**:n (2 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 72 h. Mitattu CD₂Cl₂:ssa, signaali 5,34 ppm kohdalla. Laktonisointituotteen **19** metyleeniprotonien signaalit 4,60 ppm (1H) ja 4,30 ppm (1H) kohdilla. Lähtöaineen **18** terminaalisen alkyyniprotonin signaali 2,03 ppm (1H) kohdalla. Tässä kokeessa sisäistä standardia ei käytetty.



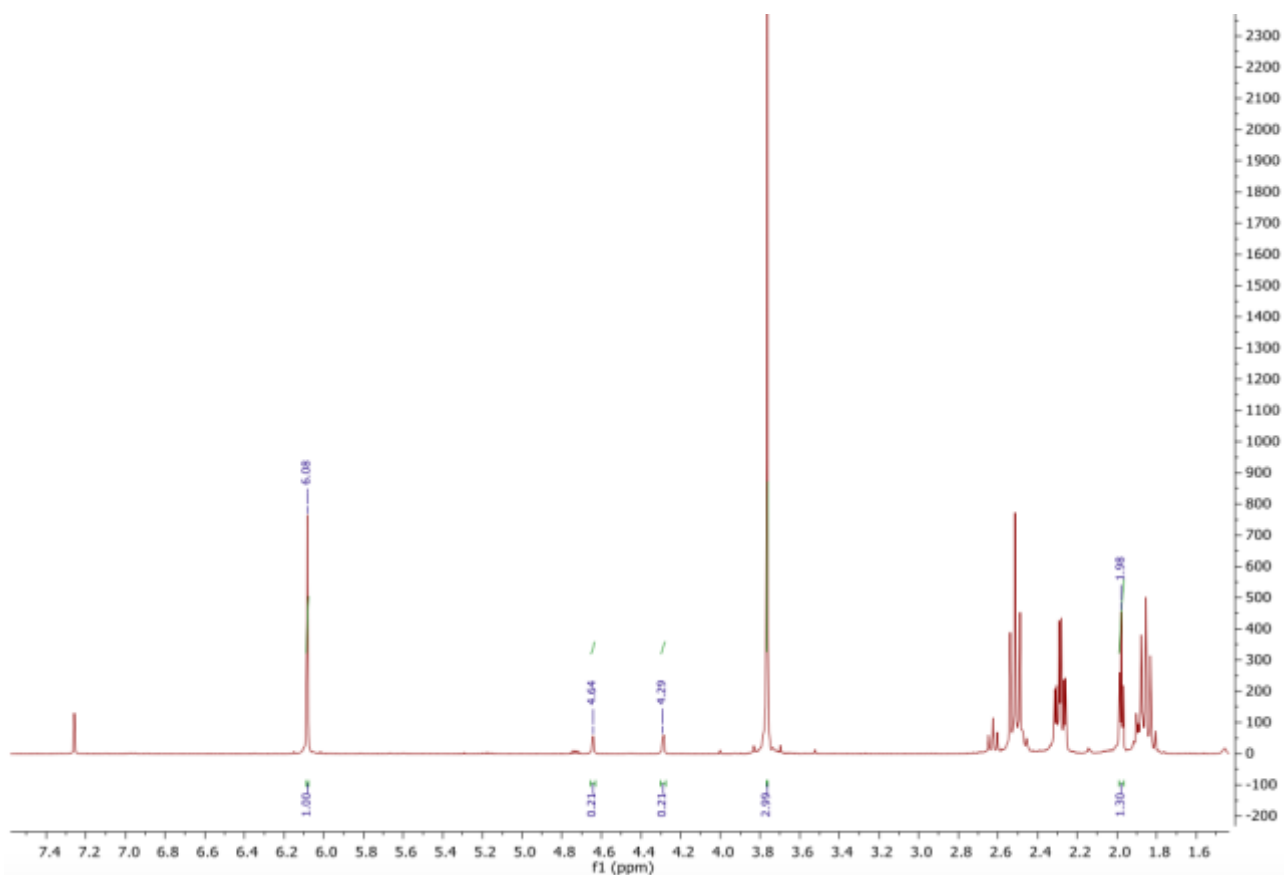
Liite 54. ¹H-NMR: Laktonisointireaktio **209**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 72 h. Mitattu CDCl₃:ssa. Laktonisointituotteen **19** metyleeniprotonien signaalit 4,65 ppm (1H) ja 4,39 ppm (1H) kohdilla. Lähtöaineen **18** terminaalisen alkyyniprotonin signaali 1,97 ppm (1H) kohdalla. 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,08 ppm (3H) ja 3,77 ppm (9H) kohdilla.



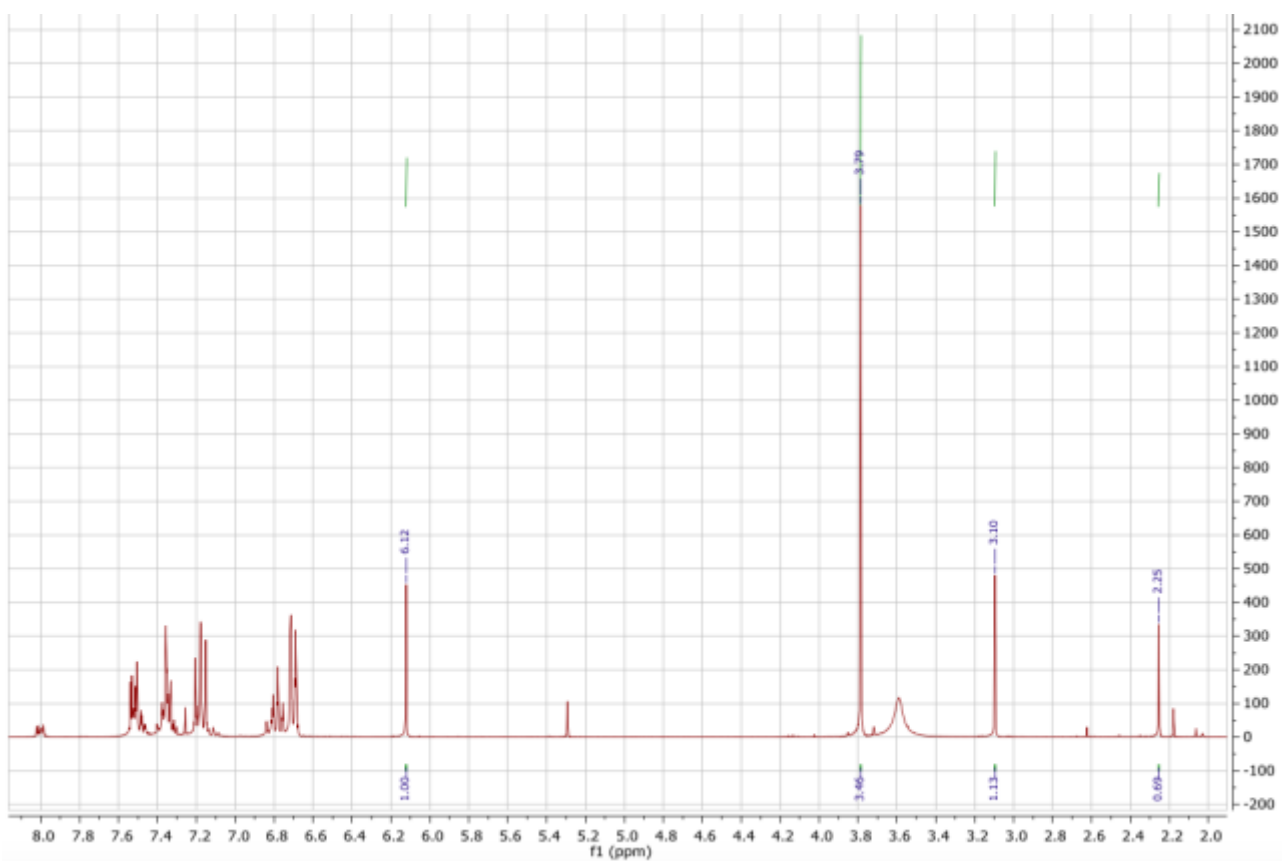
Liite 55. ¹H-NMR: Laktonisointireaktio **205**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl₃:ssa. Laktonisointituotteen **19** metyleeniprotonien signaalit 4,63 ppm (1H) ja 4,28 ppm (1H) kohdilla. Lähtöaineen **18** terminaalisen alkyyniprotonin signaali 1,97 ppm (1H) kohdalla. 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,07 ppm (3H) ja 3,77 ppm (9H) kohdilla.



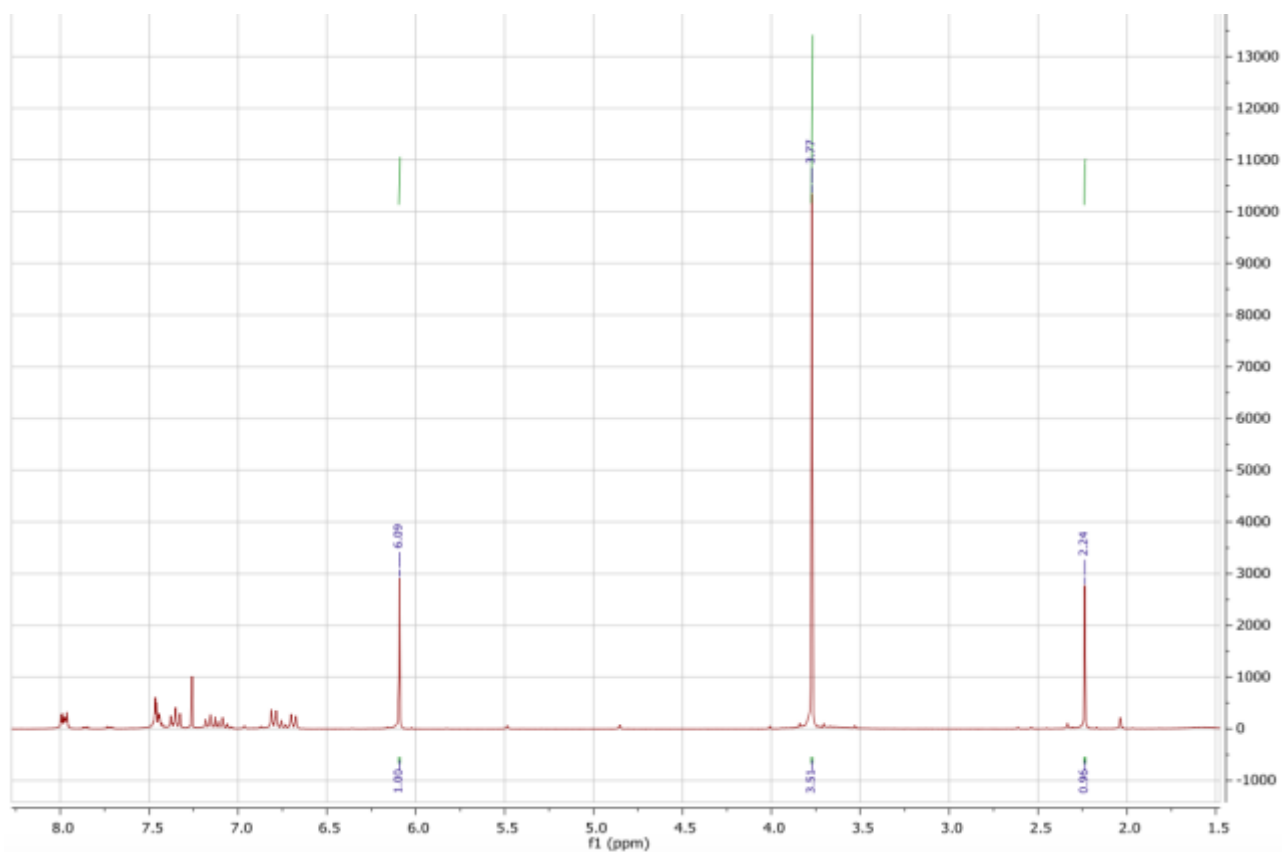
Liite 56. ^1H -NMR: Laktonisointireaktio **210**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl_3 :ssa. Laktonisointituotteen **19** metyleeniprotonien signaalit 4,65 ppm (1H) ja 4,30 ppm (1H) kohdilla. Lähtöaineen **18** terminaalisen alkyyniprotonin signaali 1,98 ppm (1H) kohdalla. 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,09 ppm (3H) ja 3,77 ppm (9H) kohdilla.



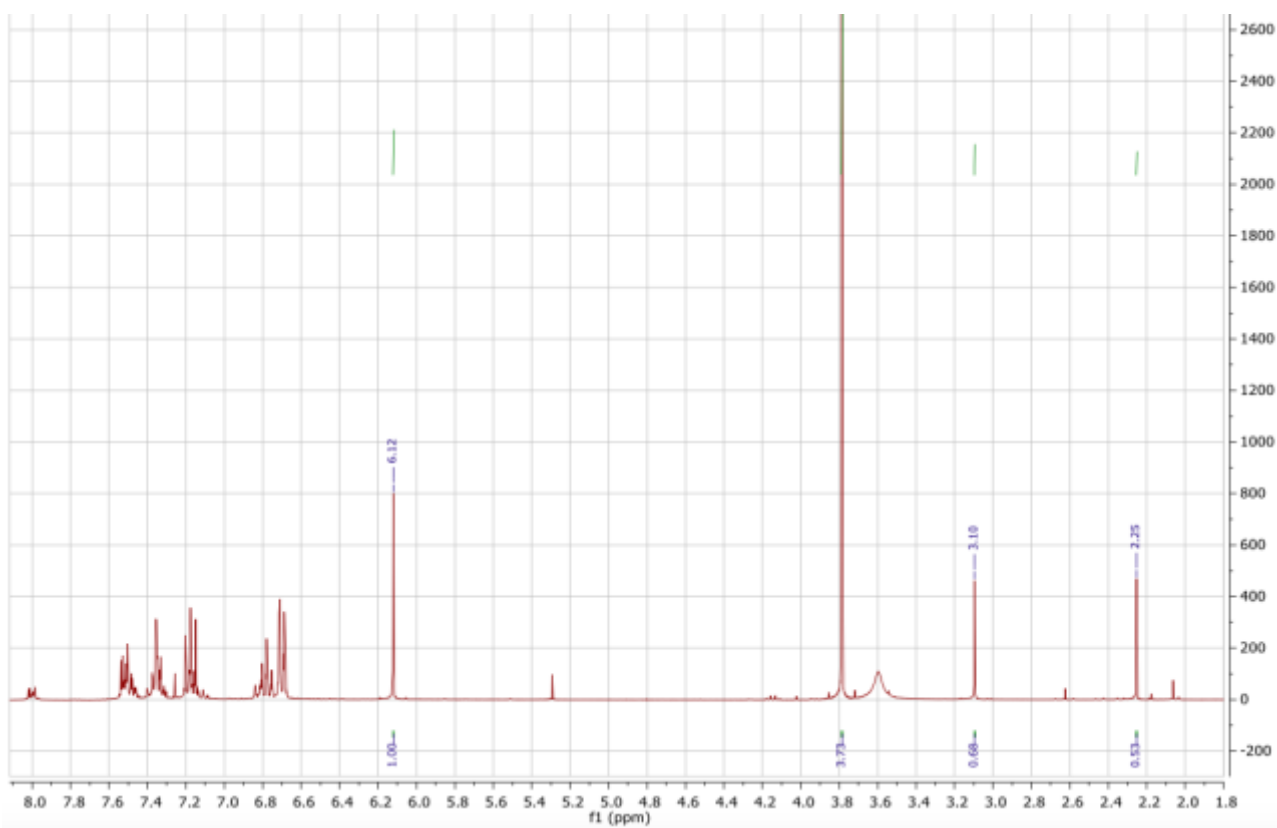
Liite 57. ^1H -NMR: Laktonisointireaktio **211**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 65 h. Mitattu CDCl_3 :ssa. Laktonisointituotteen **19** metyleeniprotonien signaalit 4,64 ppm (1H) ja 4,29 ppm (1H) kohdilla. Lähtöaineen **18** terminaalisen alkyyniprotonin signaali 1,98 ppm (1H) kohdalla. 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,08 ppm (3H) ja 3,77 ppm (9H) kohdilla.



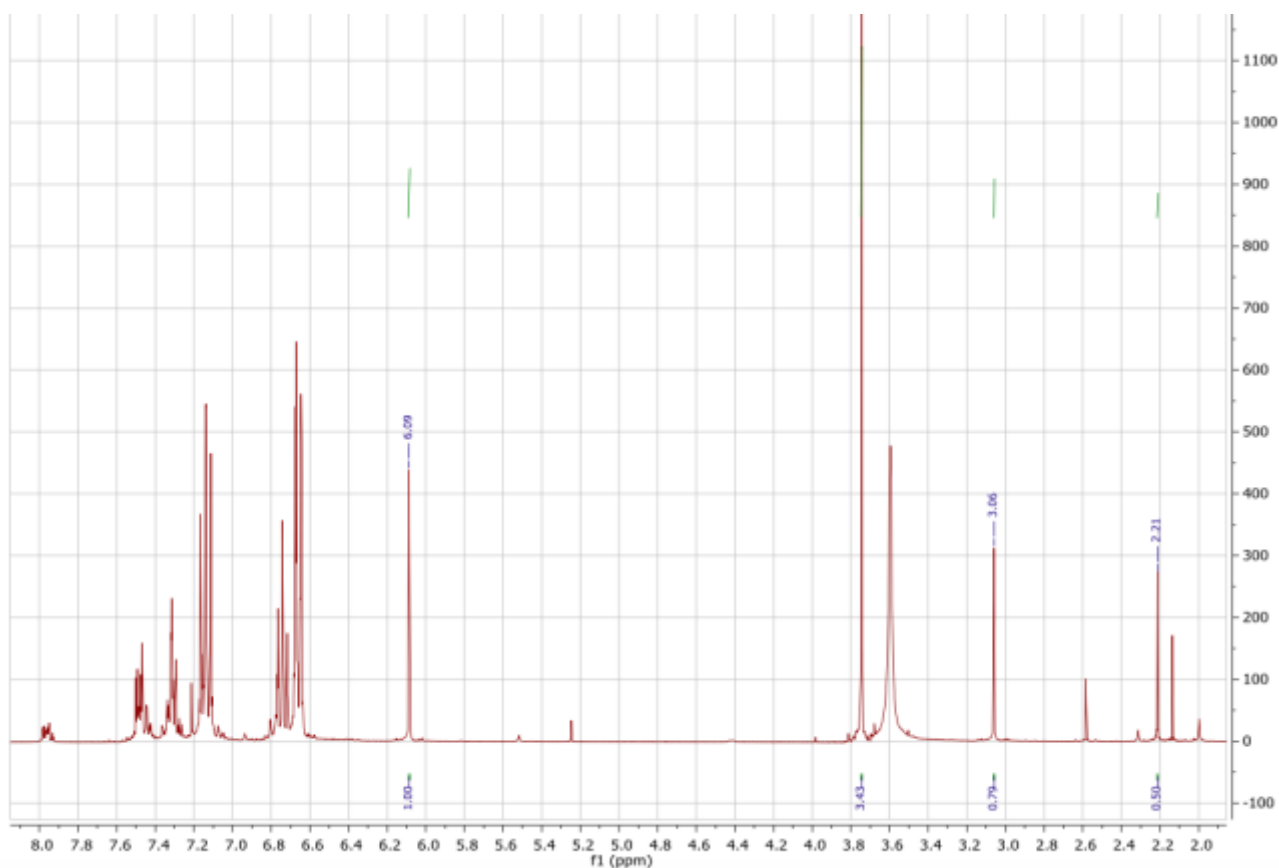
Liite 58. ^1H -NMR: Imiinisynteesi **207**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl_3 :ssa. Imiinin **22** metyylin protonien signaali 2,25 ppm (3H) kohdalla. Fenyylasetyleenin **21** alkyyniprotonin signaali 3,10 ppm (1H) kohdalla. 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,09 ppm (3H) ja 3,77 ppm (9H) kohdalla.



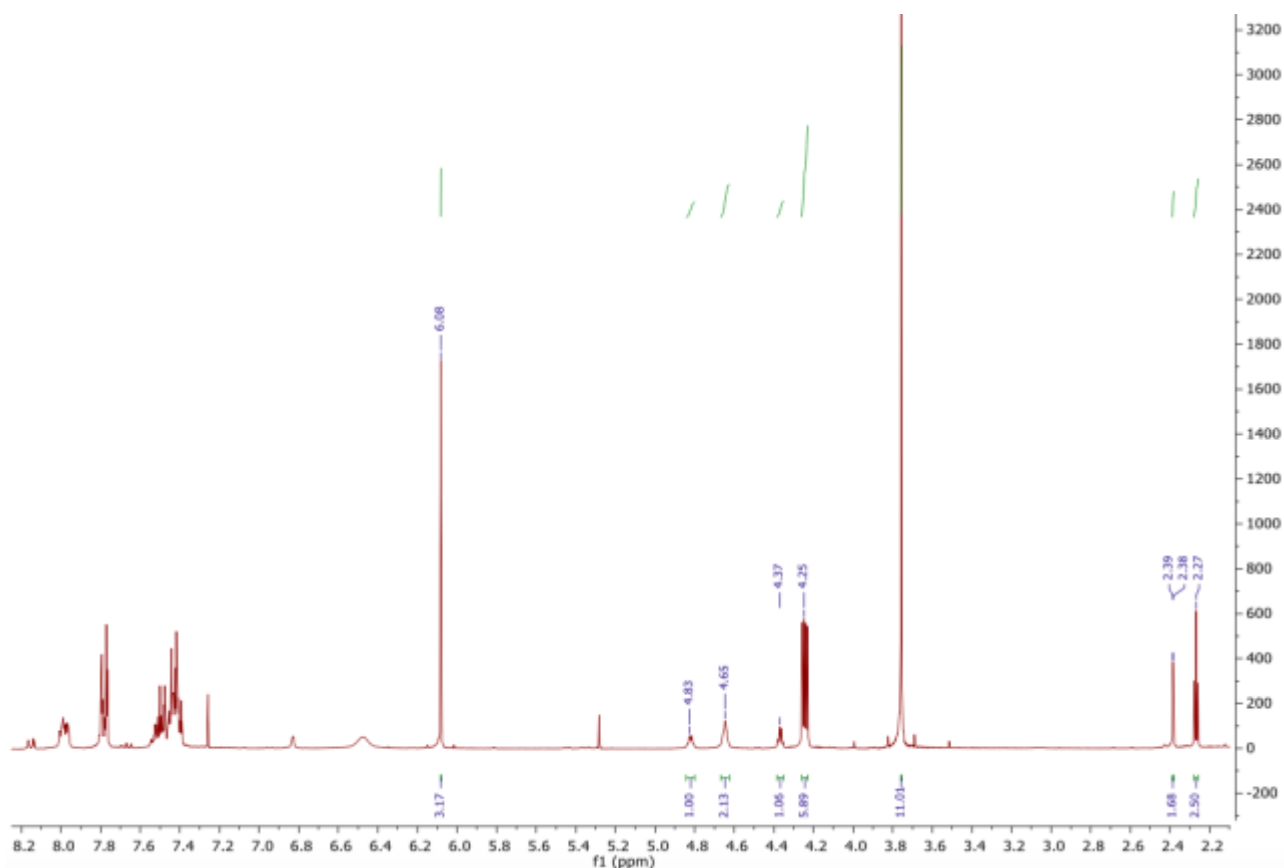
Liite 59. ¹H-NMR: Imiinisynteesi **204**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl₃:ssa. Imiinin **22** metyylin protonien signaali 2,24 ppm (3H) kohdalla. Fenyyliaasetyleenin **21** alkyyniprotonin signaalia ei ole havaittavissa. 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,09 ppm (3H) ja 3,77 ppm (9H) kohdilla.



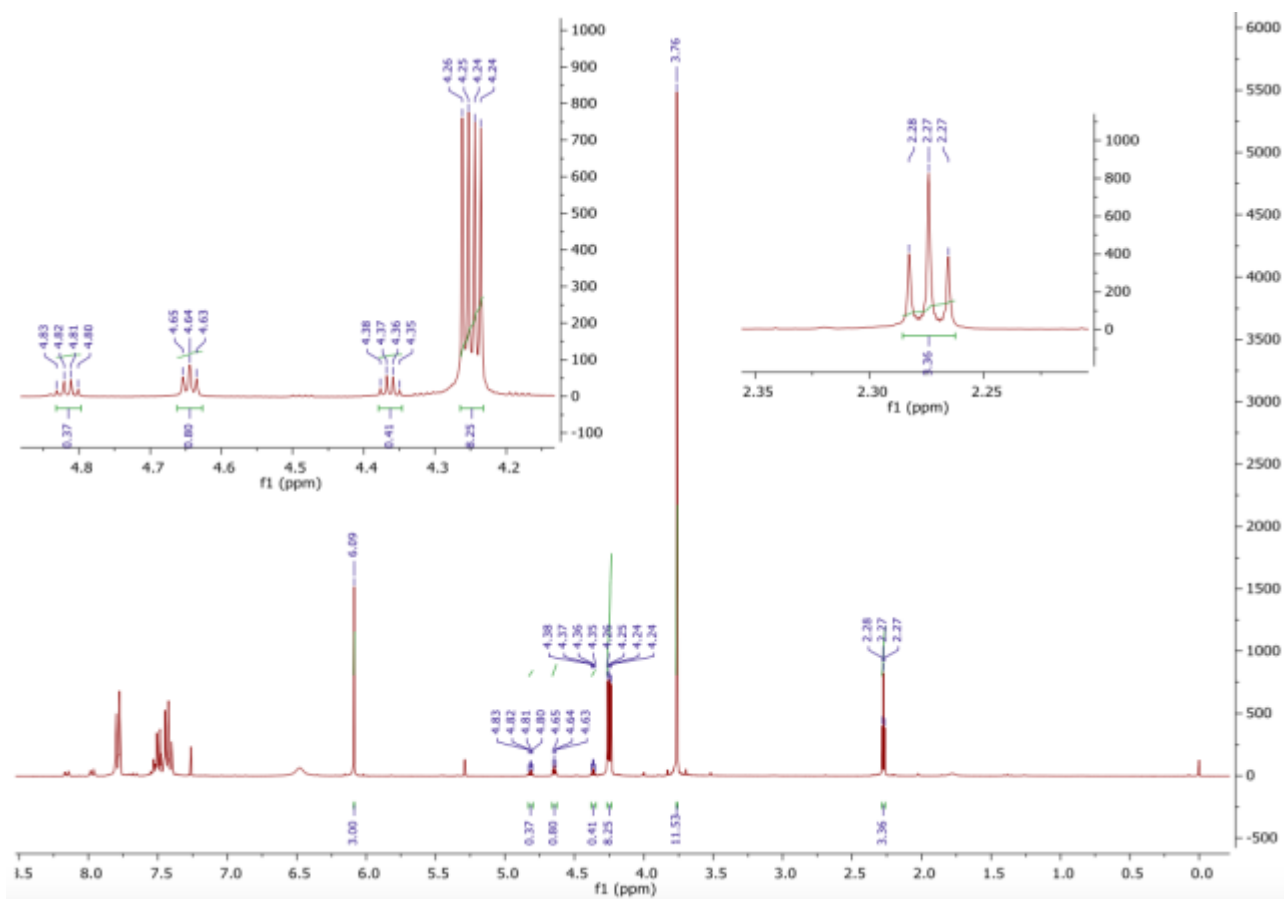
Liite 60. ^1H -NMR: Imiinisynteesi **210**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl_3 :ssa. Imiinin **22** metyylin protonien signaali 2,25 ppm (3H) kohdalla. Fenyyliasetyleenin **21** alkyyniprotonin signaali 3,10 ppm (1H) kohdalla. 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,12 ppm (3H) ja 3,79 ppm (9H) kohdilla.



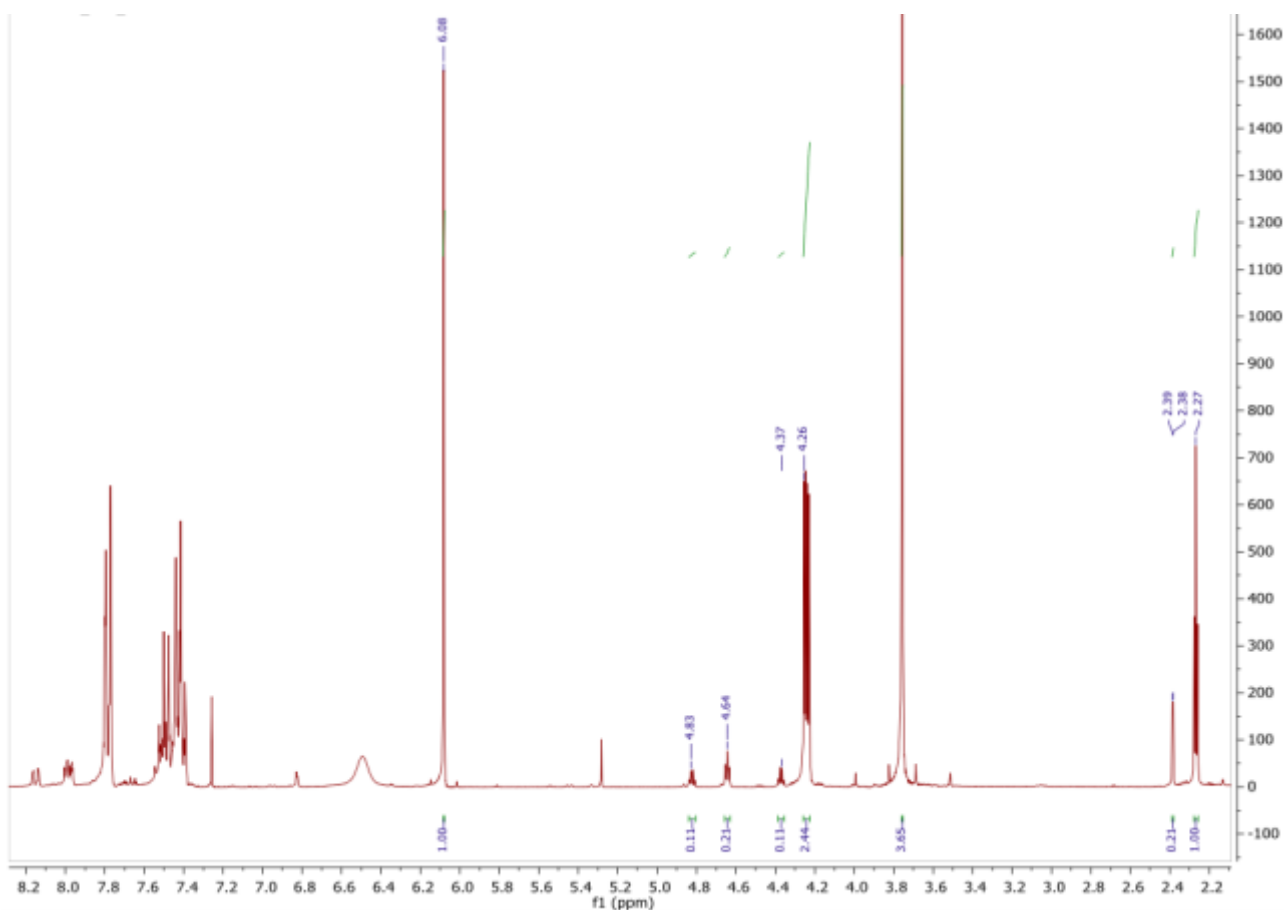
Liite 61. ^1H -NMR: Imiinisynteesi **211**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl_3 :ssa. Imiinin **22** metyylin protonien signaali 2,25 ppm (3H) kohdalla. Fenyyliasetyleenin **21** alkyyniprotonin signaali 3,10 ppm (1H) kohdalla. 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,09 ppm (3H) ja 3,77 ppm (9H) kohdalla.



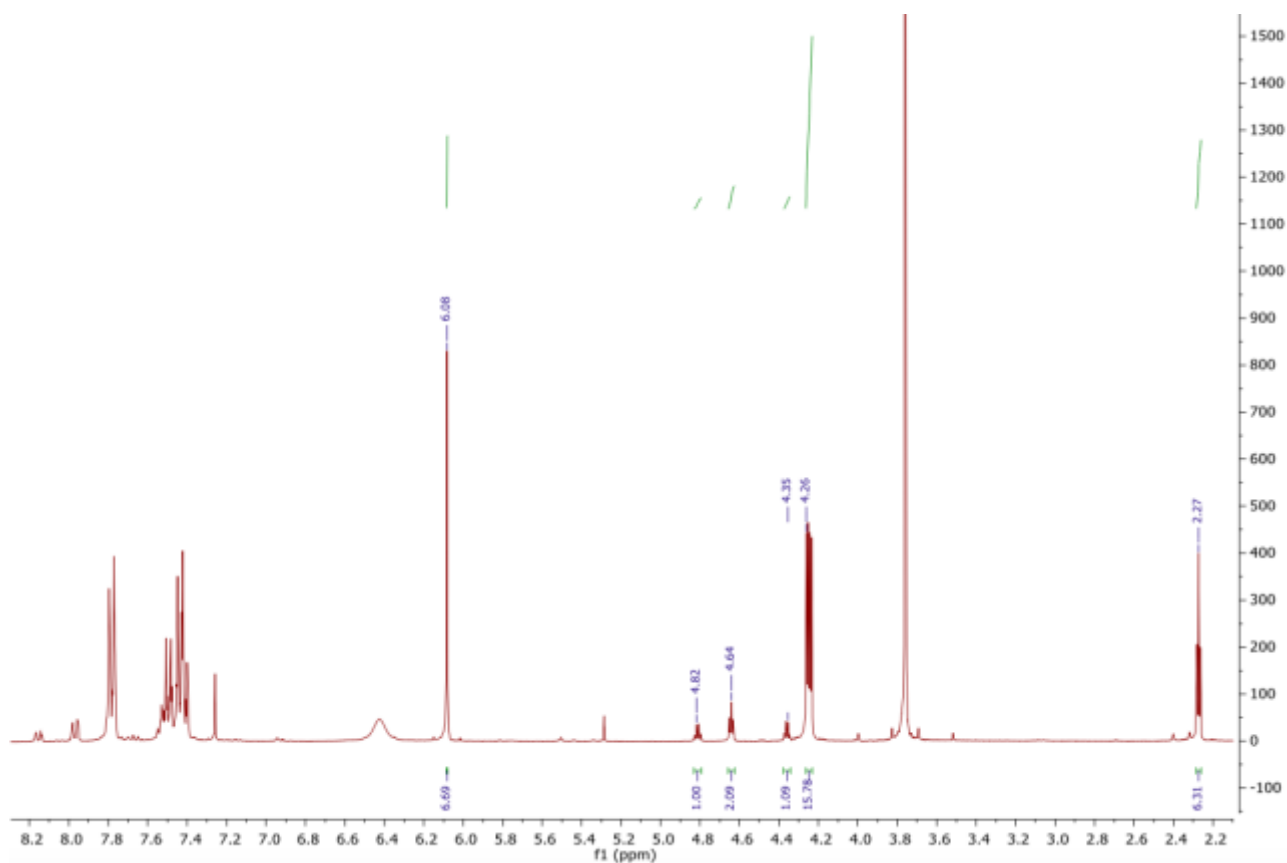
Liite 62. ^1H -NMR: Oksatsolisynteesi **207**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl_3 :ssa. Oksatsolin **24** metyleenien protonin signaalit 4,83 ppm (1H) ja 4,37 ppm (1H) sekä metyleenisillan ($-\text{CH}_2-$) protonien signaali 4,65 ppm (2H) kohdilla. Lähtöaineelle **23** terminaalisen alkyyniprotonin signaali 2,27 ppm (1H) kohdalla. 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,08 ppm (3H) ja 3,77 ppm (9H) kohdilla.



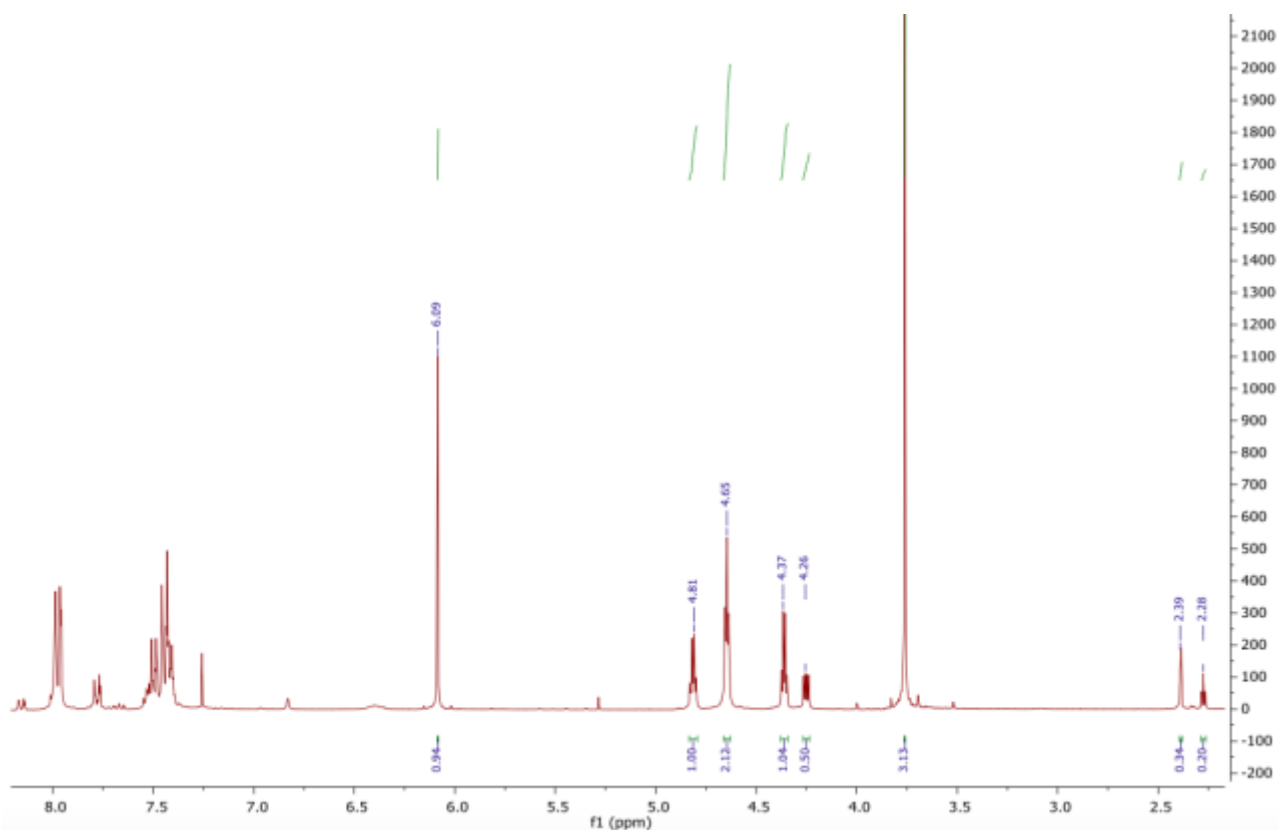
Liite 63. ^1H -NMR: Oksatsolisynteesi **204:n** (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl_3 :ssa. Oksatsolin **24** metyleenin protonien signaalit 4,82 ppm (1H) ja 4,37 ppm (1H) sekä metyleenisillan ($-\text{CH}_2-$) protonien signaali 4,64 ppm (2H) kohdilla. Lähtöaineen **23** terminaalisen alkyyniprotonin signaali 2,27 ppm (1H) kohdalla. 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,09 ppm (3H) ja 3,76 ppm (9H) kohdilla.



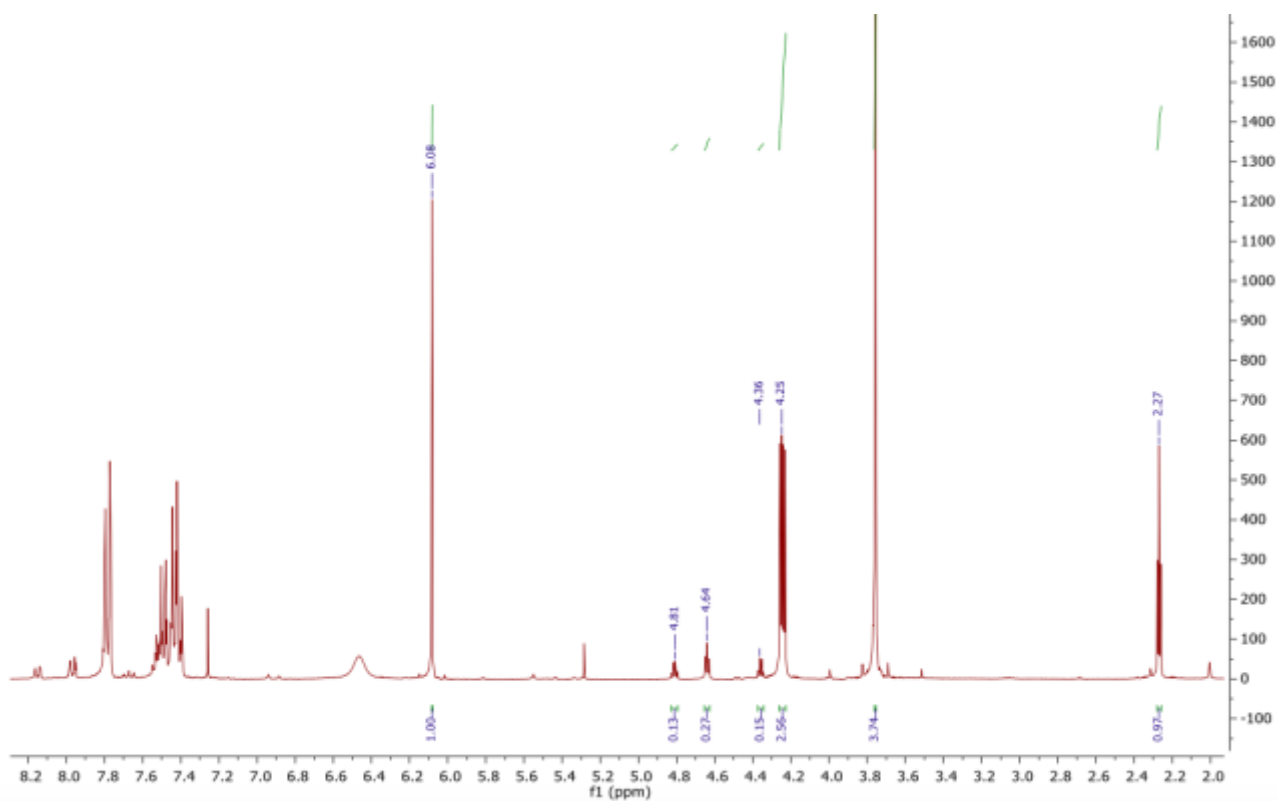
Liite 64. ^1H -NMR: Oksatsolisynteesi **209**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl_3 :ssa. Oksatsolin **24** metyleenin protonien signaalit 4,83 ppm (1H) ja 4,37 ppm (1H) sekä metyleenisillan ($-\text{CH}_2-$) protonien signaali 4,64 ppm (2H) kohdilla. Lähtöaineen **23** terminaalisen alkyyniprotonin signaali 2,27 ppm (1H) kohdalla. 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,08 ppm (3H) ja 3,77 ppm (9H) kohdilla.



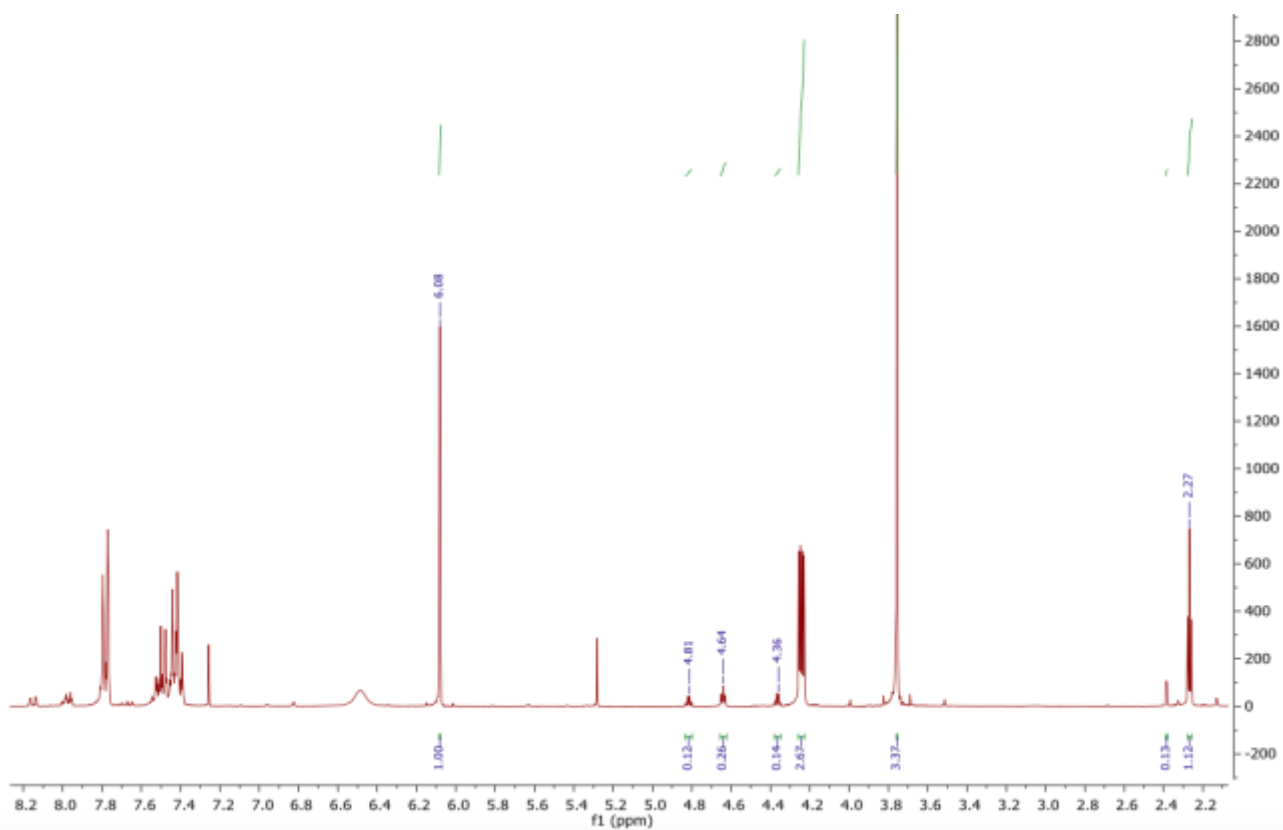
Liite 65. ^1H -NMR: Oksatsolisynteesi **205**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl_3 :ssa. Oksatsolin **24** metyleenin protonien signaalit 4,82 ppm (1H) ja 4,35 ppm (1H) sekä metyleenisillan ($-\text{CH}_2-$) protonien signaali 4,64 ppm (2H) kohdilla. Lähtöaineen **23** terminaalisen alkyyniprotonin signaali 2,27 ppm (1H) kohdalla. 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,08 ppm (3H) ja 3,77 ppm (9H) kohdilla.



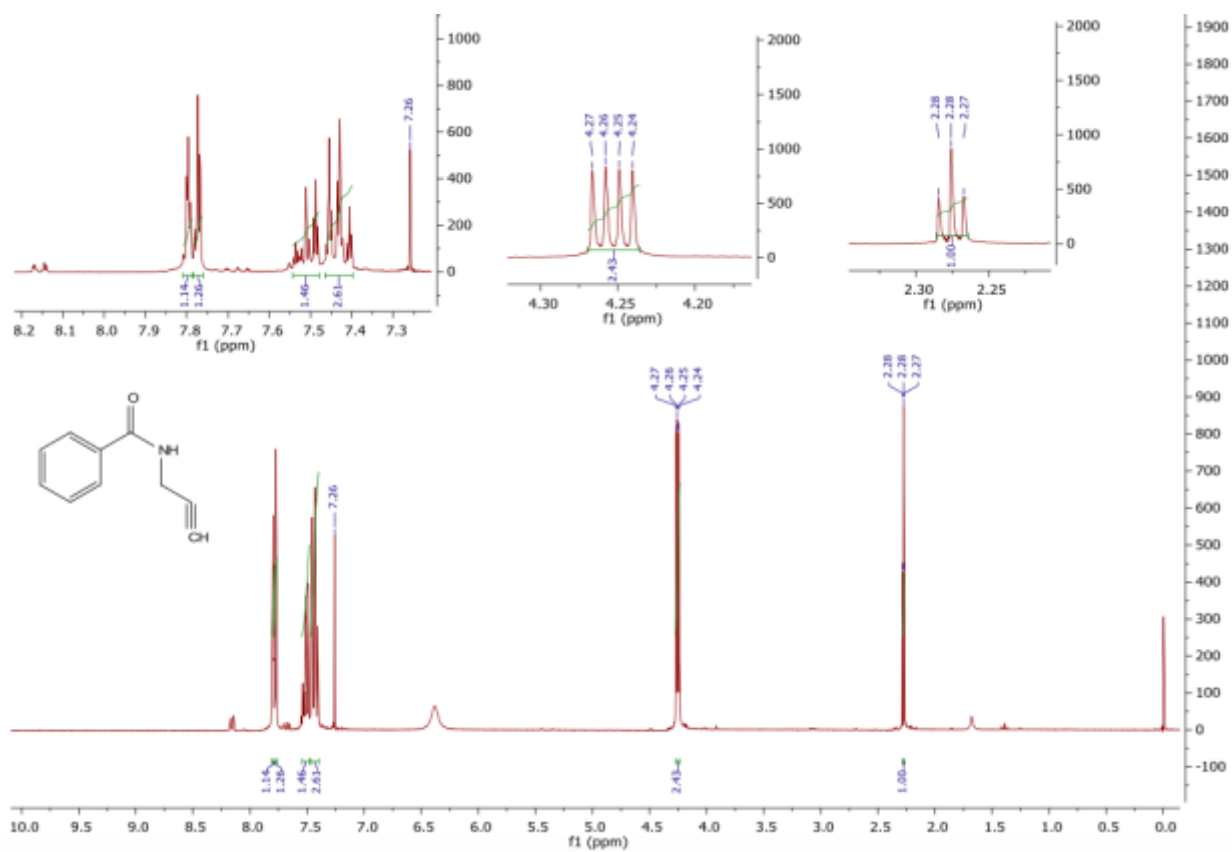
Liite 66. ¹H-NMR: Oksatsolisynteesi **210**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl₃:ssa. Oksatsolin **24** metyleenin protonien signaalit 4,81 ppm (1H) ja 4,37 ppm (1H) sekä metyleenisillan (-CH₂-) protonien signaali 4,65 ppm (2H) kohdilla. Lähtöaineen **23** terminaalisen alkyyniprotonin signaali 2,27 ppm (1H) kohdalla. 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,09 ppm (3H) ja 3,77 ppm (9H) kohdilla.



Liite 67. ^1H -NMR: Oksatsolisynteesi **206:n** (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl_3 :ssa. Oksatsolin **24** metyleenin protonien signaalit 4,81 ppm (1H) ja 4,36 ppm (1H) sekä metyleenisillan ($-\text{CH}_2-$) protonien signaali 4,64 ppm (2H) kohdilla. Lähtöaineen **23** terminaalisen alkyyniprotonin signaali 2,27 ppm (1H) kohdalla. 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,08 ppm (3H) ja 3,77 ppm (9H) kohdilla.



Liite 68. ¹H-NMR: Oksatsolisynteesi **211**:n (1 mol%) katalysoimana. Reaktioaika: 24 h. Mitattu CDCl₃:ssa. Oksatsolin **24** metyleenin protonien signaalit 4,81 ppm (1H) ja 4,36 ppm (1H) sekä metyleenisillan (-CH₂-) protonien signaali 4,64 ppm (2H) kohdilla. Lähtöaineen **23** terminaalisen alkyyniprotonin signaali 2,27 ppm (1H) kohdalla. 1,3,5-Trimetoksibentseenin signaalit 6,08 ppm (3H) ja 3,77 ppm (9H) kohdilla.



Liite 69. Yhdisteen **23** ^1H -NMR-spektri.